

Contribution à l'Etude Statistique de l'Incidence de la Tare Thalassémique parmi les Sujets d'Origine Nord-Africaine et Italienne vivant à Lyon

Etude particulière de Vingt-Six Thalassémies-Maladies

Travail du Service de Monsieur le Professeur CROIZAT
et de Monsieur le Professeur REVOL
et du Laboratoire de Chimie Biologique de l'Institut Pasteur
(Professeur Agrégé Roger CREYSSEL)

THÈSE

présentée

à la FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE
de LYON

et soutenue publiquement le 30 Juin 1964
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Pierre PAILLET

né le 7 Janvier 1932

à VIENNE (Isère)



LYON

Imprimerie R. GAUTHIER

35, Rue Viala

1964

**Contribution à l'Etude Statistique de l'Incidence
de la Tare Thalassémique parmi les Sujets
d'Origine Nord-Africaine et Italienne vivant à Lyon**

Etude particulière de Vingt-Six Thalassémies-Maladies



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Contribution à l'Etude Statistique de l'Incidence de la Tare Thalassémique parmi les Sujets d'Origine Nord-Africaine et Italienne vivant à Lyon

Etude particulière de Vingt-Six Thalassémies-Maladies

Travail du Service de Monsieur le Professeur CROIZAT
et de Monsieur le Professeur REVOL
et du Laboratoire de Chimie Biologique de l'Institut Pasteur
(Professeur Agrégé Roger CREYSSEL)

T H È S E

présentée

à la FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE
de LYON

et soutenue publiquement le 30 Juin 1964
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Pierre PAILLET

né le 7 Janvier 1932

à VIENNE (Isère)



LYON

Imprimerie R. GAUTHIER
35, Rue Viala

1964

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires: M. J. LEPINE Membre de l'Institut - M. H. HERMANN Correspondant de l'Institut
Doyen M. J. F. CIER

Assesseurs: MM. M. LEVART, L. REVOL

Professeurs Honoraires: MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT
MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET

PROFESSEURS

Physiologie A.....MM. CIER J.-F.	Clinique médicale infantile et	
Clinique urologique	hygiène du 1 ^{er} âge	MM. BERNHEIM.
Physique biologique,	Biologie médicale et pharmaco-	
	dynamie	JOURDAN.
Clinique neuro-psychiatrique et	Clinique chirurgicale C	BERTRAND.
hygiène mentale.....	Chimie analytique pharmaceu-	
Thérapeutique chirurgicale et	tique	BADINAND.
chirurgie opératoire	Pharmacochimie et pharmacologie	DREVON.
Clinique des maladies infec-	Médecine légale et déontologie..	ROCHE.
tieuses	Parasitologie et pathologie exo-	
Chimie organique et toxicologie.	tique	COUDERT.
Clinique chirurgicale B	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et	
Hydrologie thérapeutique, clima-	radio phonologie	MOUNIER-KUHN.
tologie et écologie sociale	Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE.
Clinique médicale B	Clinique dermatologique et sy-	
Clinique et prophylaxie cardio-	philigraphique et allergologique	THIERS.
vasculaires	Clinique de pneumo-phthisologie	BRUN.
Clinique médicale C	Clinique traumatologique des	
Chimie biologique et médicale..	membres	CREYSSSEL J.
Clinique chirurgicale A	Cancérologie	DARGENT.
Clinique de chirurgie orthopé-	Anatomie pathologique	GUICHARD.
dique et chirurgie infantile ..	Pathologie générale et expéri-	
Pharmacie galénique et matière	mentale	GIRARD P.
médicale	Anatomie	LATARJET.
Clinique gynécologique	Pathologie chirurgicale	PEYCELON.
Clinique obstétricale	Thérapeutique	GIRARD M.
Médecine du travail	Pathologie médicale	VACHON.
Clinique médicale A	Physio-pathologie des voies res-	
Hygiène et action sanitaire et	piratoires	GALY.
sociale	Histologie et embryologie	
Physiologie et Pathologie Obstétricales ..	Radiologie	PAPILLON.
Physiologie	Bactériologie	MONNET Paul
Botanique et cryptogamie	Clinique des maladies endocrinologiques ..	GUINET.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER	Pédiatrie et Puériculture	MM. SARROU
Bactériologie	BERTOYE	Hygiène et Climatologie.....	LACROIX
Chirurgie générale	MANSUY	Propédeutique chirurgicale	LIARAS
Chimie générale et pharmaceutique	COLLET	Neuro-chirurgie	LECUIRE
Thérapeutique chirurgicale	GOINARD	Médecine générale	REVOL

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN.	Chimie organique et toxicologie.	MM. PERROT
Pharmacie chimique et pharmacologie	CIER A.		

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MÉDECINE		Anatomie pathologique	MM. TOMMASI Michel
Anatomie pathologique	FE ROLDI.	Hygiène	RIFFAT Georges
Chimie biologique et médicale..	CREYSSSEL R.	Pathologie expérimentale	JOUVET Michel
Anatomie	DUROUX Emile	Hématologie	FAVRE-GILLY Jean
Thérapeutique	BRETTE Rene		
Histologie et embryologie	DUMONT L.	PHARMACIE	
Hygiène	THIVOLET J.	Botanique et Cryptogamie	ODDOUX.
Parasitologie	GARIN J.-P.	Chimie analytique.....	MALLEIN René
Physique	MORET R.	Chimie biologique.....	GRAS Jean
Anatomie	BOUCHET Alain	Physique	PEYRIN Jean-Oliv

AGREGES EN EXERCICE

Médecine générale	MM. PONT.	Médecine légale	COLIN.
—	VIGNON.	Médecine du Travail	TOLOT.
—	PLAUCHU.	Neurologie et Psychiatrie	GUYOTAT.
Médecine générale	TRAEGER.	—	SCHOTT.
Chirurgie générale	MARION Pierre.	Obstétrique	DUMONT Martial
Chirurgie générale	MICHAUD.	Ophtalmologie	BONAMOUR.
Chirurgie générale	JAUBERT	Urologie	DURAND Louis.
—	de BEAUJEU.	Médecine générale	GARDE Alexandre
—	SAUTOT.	—	PERRIN André
—	GUILLEMIN.	—	LARBRE François
Obstétrique	BURTHIAULT.	—	MORINEX René
Oto-rhino-laryngologie	GIGNOUX.	—	NORMAND Jean
Pédiatrie	FRANÇOIS.	Chirurgie générale	MARET Gilbert
Médecine générale	DEVIC Michel.	—	DESCOTES Jacq
—	DESPIERRES Ch.	Electro-Radiologie	CHASSARD J.-L.
Chirurgie générale	de MOURGUES.	Neuro-chirurgie	ALLEGRE Georg
—	FRANCILLON.	Ophtalmologie	HUGONNIER R
—	SAUBIER.	Orthopédie	FAYSSÉ Robert
Dermatologie	COLOMB.	Oto-Rhino-Laryngologie	GAILLARD Jean
		Pneumo-Phthisiologie.....	KALB Jean-Claud

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président: Professeur CROIZAT

Assesseurs: Professeur REVOL, Professeurs Agrégés R. CREYSSSEL, R. FRANÇOIS

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE ET DE MA MERE

A CELLE QUI FUT MA MERE ET A SA SOEUR

leur dévouement absolu m'a permis
de surmonter de nombreuses difficultés.
Avec mon infinie reconnaissance.

A MA FEMME

en témoignage de mon profond amour.

A MES ENFANTS

Philippe et Pascal.

A MES COUSINS MOLY

avec ma profonde gratitude pour les
soins dont ils m'ont entouré.

A MA BELLE-MERE

avec toute mon affection.

A MON FRERE ET SA FAMILLE



A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur CROIZAT
Professeur de Clinique Médicale

Stagiaire puis externe dans son service nous avons pu bénéficier de ses qualités humaines et médicales exemplaires. Il nous a fait le grand honneur de présider cette thèse. Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de nos sentiments respectueux.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur REVOL

Professeur de Médecine Générale

Il nous a inspiré cette thèse et a su nous accueillir avec patience, bienveillance et compréhension. Nous lui exprimons notre gratitude et nos remerciements.

Monsieur le Professeur R. CREYSSEL

Professeur Agrégé de Chimie Biologique

Nous avons pu apprécier sa manière séduisante d'enseigner, logique et claire. Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter d'être de nos juges.

Monsieur le Professeur FRANCOIS

Professeur Agrégé de Pédiatrie et de Puériculture.

Il nous a fait le grand honneur d'accepter de juger notre thèse. Qu'il en soit vivement remercié.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT

Monsieur le Professeur POLLOSSON

Monsieur le Professeur TRILLAT

Monsieur le Professeur WERTHEIMER

Monsieur le Professeur MANSUY

Monsieur le Professeur MALLET-GUY

Monsieur le Professeur MAILLET

Monsieur le Professeur CROIZAT

Monsieur le Professeur REVOL

Monsieur le Professeur LEVRAT

Monsieur le Professeur BRETTE

INTRODUCTION

Dans leurs multiples publications et notamment dans leur rapport au XV Congrès des Pédiatres de Langue Française, *Ch. Sarrouy, A. Portier, R. Cabannes et J. Massonat*, admettent que la thalassémie occupe une place importante dans le déterminisme des "anémies spléniques" et des "spléno- et hépato-mégalias dites algériennes", si nombreuses parmi les populations musulmanes autochtones de Tunisie, d'Algérie et du Maroc. Ces auteurs retrouvent en effet les stigmates de la thalassémie chez ces malades, dans un tiers des cas chez l'adulte, et dans cinquante pour cent environ chez l'enfant.

Or, dans le service d'Hématologie de MM. les Professeurs *Croizat et Revol*, sont hospitalisés de nombreux Nord-Africains.

Parmi ces malades, il en est qui sont porteurs d'une splénomégalie d'apparence isolée.

A priori, il ne semblait pas à M. le Professeur *Revol* que l'étiologie thalassémique chez ces malades atteigne la fréquence que lui donnent les auteurs algérois.

Il lui semblait par ailleurs, que le problème de l'origine géographique se posait comme il s'était posé en Italie, où les foyers thalassémiques originels ont pu être nettement délimités par de multiples enquêtes.

Aussi a-t-il fait pratiquer systématiquement depuis 1957 la recherche des stigmates de thalassémie chez la plupart des Nord-Africains et, par comparaison, des italiens ou autres méditerranéens passant dans le service.

Ce sont ces résultats qui sont la base de notre travail.

Nous sommes partis des dosages d'hémoglobine alcalino-résistante pratiqués de 1957 à 1964 dans le laboratoire de M. le Professeur *R. Creyssel*, chez les Nord-Africains, les Italiens et les Français.

Pour chacune de ces populations, nous avons établi une distribution des pourcentages de cette hémoglobine F., cherchant par là une différence significative entre les pourcentages présentés parmi ces trois populations.

Nous avons, d'autre part, cherché à établir s'il existait des différences significatives entre les pourcentages des populations algériennes du Constantinois d'une part, qui sont la grosse majorité à Lyon et des populations de Kabylie et de l'Algérois d'autre part.

Enfin, nous avons cherché une différence significative entre : les Italiens du Sud, Siciliens, Sardes, Vénitiens, et la population globale de l'Italie.

Cette étude nous a permis en outre :

- d'apprécier la valeur des modifications du pourcentage de l'hémoglobine A2, et de la Résistance globulaire, dans la recherche de la tare génétique.

- de noter l'incidence de la thalassémie dans les splénomégalies Nord-Africaines.

- d'isoler 26 cas de Thalassémie-maladie.

CHAPITRE I

ETUDE SYMPTOMATOLOGIQUE DES THALASSEMIES

La thalassémie, isolée en 1925 à Détroit par *Cooley*, chez des enfants d'origine sarde, est une anémie hémolytique familiale, avec hypochromie splénomégalie, anomalies osseuses et forte réaction érythroblastique.

Rietti, la même année, décrit une anémie hémolytique, qu'il rattache à l'ictère hémolytique constitutionnel, mais qui présente la particularité d'une résistance globulaire augmentée.

Greppi et Micheli confirment les faits signalés par *Rietti*.

A partir de 1935, les travaux américains et italiens montrèrent que les deux maladies, d'évolution différente, possédaient des caractères hématologiques communs.

Enfin, depuis 1940, de nombreux sujets de l'entourage familial des malades furent trouvés porteurs des mêmes anomalies hématologiques, sans qu'ils soient anémiques.

Ainsi furent isolés les trois degrés d'expression de la tare :

Thalassémie majeure,

Thalassémie mineure,

Thalassémie minime,

caractérisées géographiquement par leur concentration dans les pays riverains de la Méditerranée, mais dont la diffusion semble plus large, avec la découverte de foyers asiatiques.

C'est entre 1943 et 1947 que *Valentine et Neel* formulèrent l'hypothèse génétique expliquant ces degrés d'extériorisation : le gène thalassémique se transmet comme un

caractère dominant. Le porteur, vis-à-vis du gène, peut être homozygote ou hétérozygote.

L'état homozygote se traduit par une anémie hémolytique grave constituant la thalassémie majeure, décrite par Cooley. En moyenne, elle apparaît vers un à deux ans et entraîne la mort vers dix à douze ans.

L'état hétérozygote beaucoup plus fréquent peut se traduire par une anémie hypochrome, avec ictère discret, et dont l'intensité est variable suivant l'expressivité du gène.

Ces formes, avec manifestations cliniques dont l'expression peut être très fruste constituent le groupe des *Thalassémies mineures*, dont se détache la maladie de Rietti-Greppi-Micheli.

Mais très souvent la traduction de cet état hétérozygote n'est qu'une anomalie érythrocytaire sans anémie formant la *Thalassémie minime*. C'est la forme minime d'Astaldi-Silvestroni-Bianco.

LES SIGNES CLINIQUES

1° *Les altérations morphologiques faciales*

réalisent le faciès asiatique classique : faciès orientaloïde, mongoloïde, et s'accompagnent fréquemment d'une augmentation de volume du crâne par épaississement de la voûte crânienne. Il existe une hypertrophie des sinus du crâne et de la face, et des malpositions dentaires. Ces symptômes sont plus discrets, voire inexistantes dans la forme mineure.

2° *L'Hépatosplénomégalie*. La splénomégalie est constante dans la forme majeure, très fréquente dans la forme mineure. Parfois modérée au début dans la maladie de Cooley, elle devient habituellement très grosse, créant une tuméfaction abdominale importante.

L'augmentation du volume du foie est associée à la splénomégalie.

3° *Les troubles de l'état général*

Le retard staturo-pondéral est constant dans la thalassémie majeure, et le développement des organes génitaux et des caractères sexuels ne se fait pas. Dans la thalassémie mineure, il peut exister un retard de développement. La puberté, souvent tardive, finit pratiquement par se faire.

L'existence d'une fièvre irrégulière, prolongée, se note parfois dans la thalassémie, même mineure.

4° *Les signes radiologiques osseux*, mis sur le compte d'une moelle osseuse hyperplasique, constituent un signe capital dans la thalassémie majeure, mais relativement tardif.

Au crâne, épaississement du diploé dans la région frontale et apparition de fines stries parallèles, perpendiculaires à la surface des os (crâne dit "en brosse").

Aux membres : ostéoporose généralisée, augmentation possible de volume de certaines pièces osseuses par agrandissement de la cavité médullaire.

Ces signes sont plus discrets dans la thalassémie mineure : ébauche de striation, ostéoporose, léger épaississement de la voûte crânienne. Ils peuvent être absents.

Des cartilages de conjugaison peuvent persister, avec retard d'apparition de certains points d'ossification.

LES SIGNES HEMATOLOGIQUES

Les anomalies n'atteignent que la série rouge. Il n'y a pas de modification importante de la série blanche et des plaquettes.

1° *L'Anémie*

Constante et marquée dans la thalassémie majeure, entre 1 et 3 millions, fortement hypochrome, elle est plus légère, mais aussi hypochrome dans la thalassémie mineure.

2° *Les Anomalies morphologiques des globules rouges.*
sont nombreuses.

Amiocytose que découvre la courbe de Price Jones

Poikilocytose

Leptocytose, qui est capitale,

Schizocytose parfois

Microcytose en volume, mais non en diamètre.

Présence d'hématies cibles (Target-cells).

Parfois hématies à granulations basophiles, comme dans le saturnisme.

Une érythroblastémie, entre 2 et 10%, voire plus, peut-être notée dans la forme majeure.

Ces anomalies, hormis l'érythroblastémie périphérique importante qui ne se voit pratiquement que dans la thalassémie majeure, forment le "désordre hématologique méditerranéen" retrouvé dans les thalassémies majeure, mineure et minime, s'accompagnant souvent, dans cette forme minime, d'une petite polyglobulie hypochrome.

4° *Les propriétés biologiques des hématies*

a) *L'augmentation de la résistance globulaire dans les solutions salées hypotoniques*, est un caractère très particulier à la thalassémie, l'opposant surtout à la maladie de Minikowski - Chauffard.

L'hémolyse initiale peut apparaître dans des solutions titrant 3 ‰ et l'hémolyse totale ne se produit parfois que dans des solutions titrant 1 ‰.

L'augmentation habituelle de la résistance globulaire est surtout terminale (2 par exemple).

b) *Diminution de la durée de vie*.

La survie, normalement de 120 jours, peut être inférieure à 20 jours dans la thalassémie majeure.

5° *Le myélogramme*

présente une hyperplasie érythroblastique, une augmentation des sidéroblastes médullaires (Kaplan, Zueler, Mouriquand).

6° *La ponction de rate*, peu pratiquée, montre souvent dans la forme mineure 3 à 5% de plasmocytes, presque jamais de cellules myéloïdes. L'érythroblastose splénique ne se rencontre que dans la forme majeure.

LES SIGNES BIOCHIMIQUES

consistent en des anomalies d'ordre quantitatif de l'hémoglobine, liées principalement à une modification des proportions respectives des diverses chaînes polypeptidiques normales formant la globine.

1° *La présence d'hémoglobine F alcalino-résistante* est normalement discrète, en principe son taux est inférieur à 2-3%.

Elle possède les mêmes propriétés que l'hémoglobine foetale, résistant à la dénaturation par les alcalins.

Dans la maladie de Cooley, le pourcentage d'hémoglobine alcalino-résistante, très différent d'un malade à l'autre, peut varier de 20 à 90%, le reste du pigment étant constitué par de l'hémoglobine adulte normale A1.

Vecchio, mit en évidence ce fait fondamental en 1948.

L'hémoglobine F peut être retrouvée par l'électrophorèse car elle migre vers l'anode en arrière de l'hémoglobine A1, à pH 8,6.

Dans la thalassémie mineure, l'hémoglobine F peut se trouver à des taux pratiquement normaux dans certains cas, mais ce taux peut être nettement anormal, et atteindre 20-30 ou même 40%.

2° *La présente d'Hémoglobine A2 décelable.*

Identifiée en 1955 par *Kunkel et Wallenius*, son taux normal est 2 à 4% du pigment total. Elle migre à pH 8,6 bien en arrière de A1 et au taux normal n'est pas visible.

Un taux élevé est fréquemment retrouvé dans les thalassémies mineure et minime.

L'étude biochimique des chaînes polypeptidiques de la globine des hémoglobines A1, F, A2,

2 chaînes alpha et 2 chaînes beta pour A1

2 chaînes alpha et 2 chaînes gamma pour F

2 chaînes alpha et 2 chaînes delta pour A2

a été faite par *Ingram, Stretton, Schroeder, Braunitzer, Kohnsberg*.

Les chaines alpha, beta, gamma et delta diffèrent par le nombre de leurs acides aminés, ainsi que par la nature et la place de certains d'entre-eux.

Dans les Beta thalassémies, il existe une inhibition du gène de structure des chaines beta. Elle est due à l'action d'un gène pathologique, mutant du gène régulateur normal. Le gène inhibiteur de beta stimule par contre soit le gène gamma soit le gène delta.

La diminution de production des chaines beta compensée :

- par une augmentation de la production des chaines gamma donne la Beta 1 thalassémie avec augmentation du taux d'hémoglobine F.

- compensée par une augmentation de la production des chaines delta, donne la Beta 2 thalassémie avec augmentation du taux d'hémoglobine A2.

La compensation par les chaines gamma ou par les chaines delta semble souvent être élective pour chaque sujet.

L'intensité de l'inhibition et l'intensité de la compensation dans les formes mineures expliquent l'existence ou non de manifestations cliniques et les degrés qu'elles peuvent affecter.

Nous n'avons pas observé de Beta thalassémies accompagnées d'hémoglobinoase S (microdrépanocytose d'hémoglobinoase C ou d'hémoglobinoase E, ni de thalassémie avec hémoglobine anormale Lepore et hémoglobine anormale Pylos.

Nous n'avons pas observé, répondant à un mécanisme génétique comparable mais léthale chez l'homozygote, d'alpha thalassémie avec diminution importante des chaines alpha compensée par l'hémoglobine H (chaines beta) chez l'adulte ou Bart's (chaines gamma).

3° Les autres signes biologiques

Signes d'hémolyse

on constate presque toujours une augmentation de la *bilirubine indirecte*.

L'excès d'*urobilinurie* est fréquent mais souvent peu important.

La Sidérémie est constamment augmentée, ce qui contraste avec l'hypochromie.

L'ENQUETE FAMILIALE

Pour *Portier*, c'est un temps important du diagnostic. Dans la thalassémie majeure, on doit retrouver la tare chez le père et la mère.

Elle permet de découvrir dans la fratrie, les enfants atteints de la tare dans ses diverses formes.

Elle apporte un gros argument dans le diagnostic de thalassémie minime, qui est l'état de porteur sain, C'est l'anomalie du "désordre hématologique méditerranéen" sans anémie, avec souvent même, une petite polygloburie hypochrome

Nous regrettons qu'elle n'ait pu être faite fréquemment chez les Nord-Africains vivant habituellement seuls à Lyon.

Cet élément du dépistage de la thalassémie mineure et minime a donc été le plus souvent absent, contraignant au seul examen des stigmates thalassémiques du sujet.

Si la forme d'anémie hypochrome avec désordre hématologique ictère et résistance globulaire augmentée ne pose pas de problème surtout si elle s'accompagne d'une rate, d'une élévation du taux de l'hémoglobine F ou A₂,

la multiplicité des formes cliniques décrites d'après un symptôme prédominant, exprimant les modes divers d'extériorisation de la tare, explique la difficulté du diagnostic de thalassémie mineure.

On ne retrouve souvent qu'un stigmate, net mais isolé, et le diagnostic ne peut être fait.

Il semble discutable de porter le diagnostic de thalassémie devant deux ou trois stigmates isolés de la tare en l'absence d'enquête familiale. Parmi ces stigmates, nous avons plus particulièrement étudié l'hémoglobine F, A₂ et la résistance globulaire.

CHAPITRE II

ETUDE STATISTIQUE DE TROIS STIGMATES THALASSEMIQUES : HEMOGLOBINE ALCALINO RESISTANTE HEMOGLOBINE A2 RESISTANCE GLOBULAIRE

I - *Etude comparative des distributions des taux d'hémoglobine alcalino-résistante de diverses populations.*

Nous avons rangé sur des histogrammes la distribution des taux d'hémoglobine alcalino-résistante.

1° d'une population française de 75 sujets de la région lyonnaise, pris au hasard.

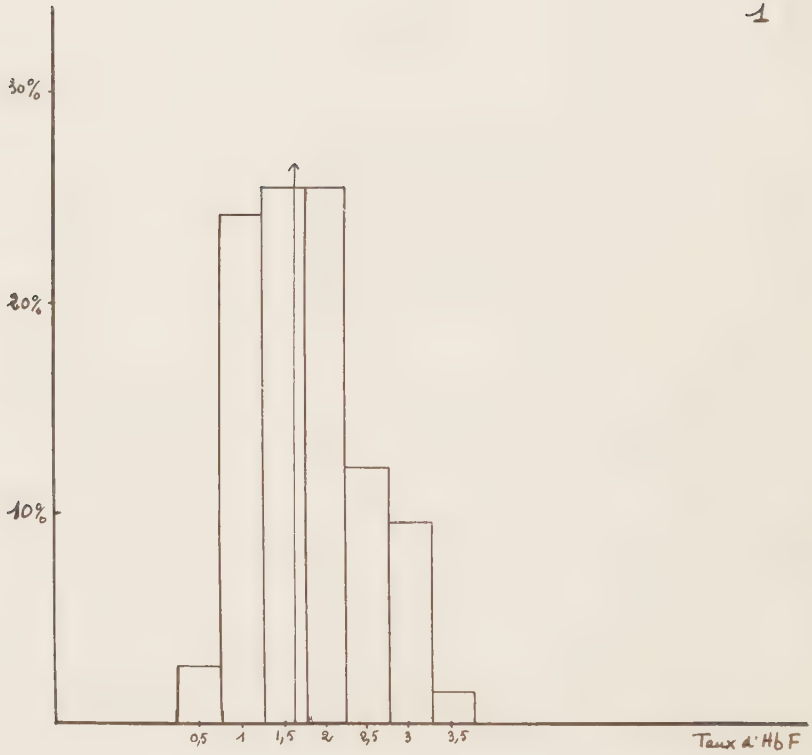
2° de la population italienne dans son ensemble

3° de la population nord africaine dans son ensemble

4° de la population italienne originaire des foyers thalassémiques : Italie du Sud, Sardaigne, Vénétie.

5° de la population nord-africaine Kabyle et Algéroise.

6° de la population nord-africaine Constantinoise.

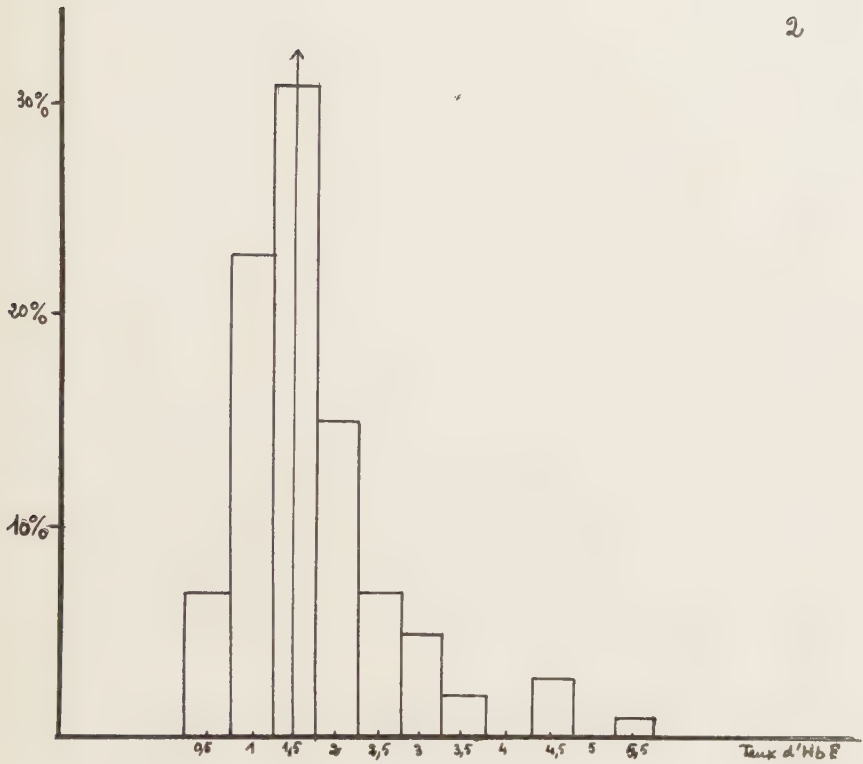


Distribution des taux d'hémoglobine alcalino-résistante de 75 sujets français de la région lyonnaise pris au hasard.

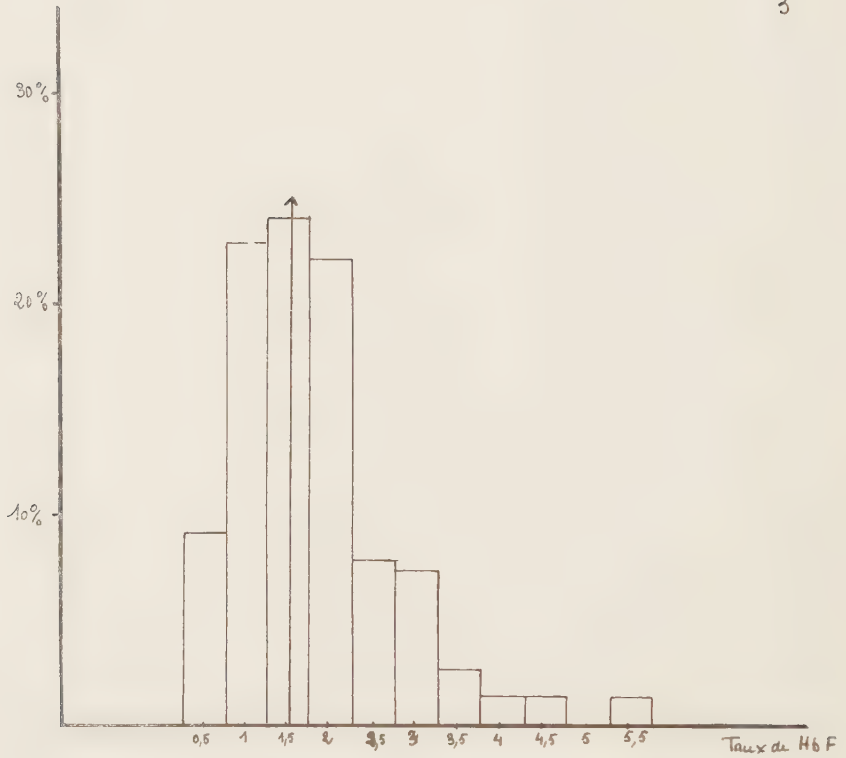
Les taux trouvés ont varié de 0,25% à 4%.

La médiane est de 1,7

La valeur moyenne est de 1,73%



Distribution des taux d'hémoglobine alcalino-résistante de 100 sujets italiens.
Les taux ont varié de 0,25 à 6%.
La médiane est de 1,7%
La moyenne de 1,79%

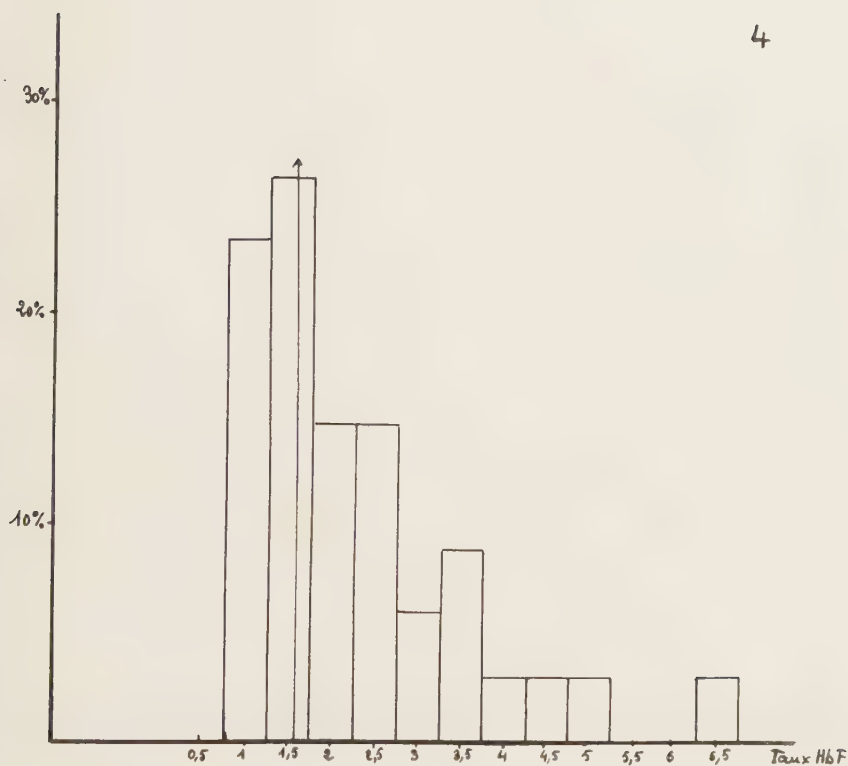


Distribution de l'hémoglobine alcalino-résistante de 155 sujets nord-africains

Les taux ont varié de 0,25 à 6%.

La médiane est de 1,6

La moyenne est de 1,77%.



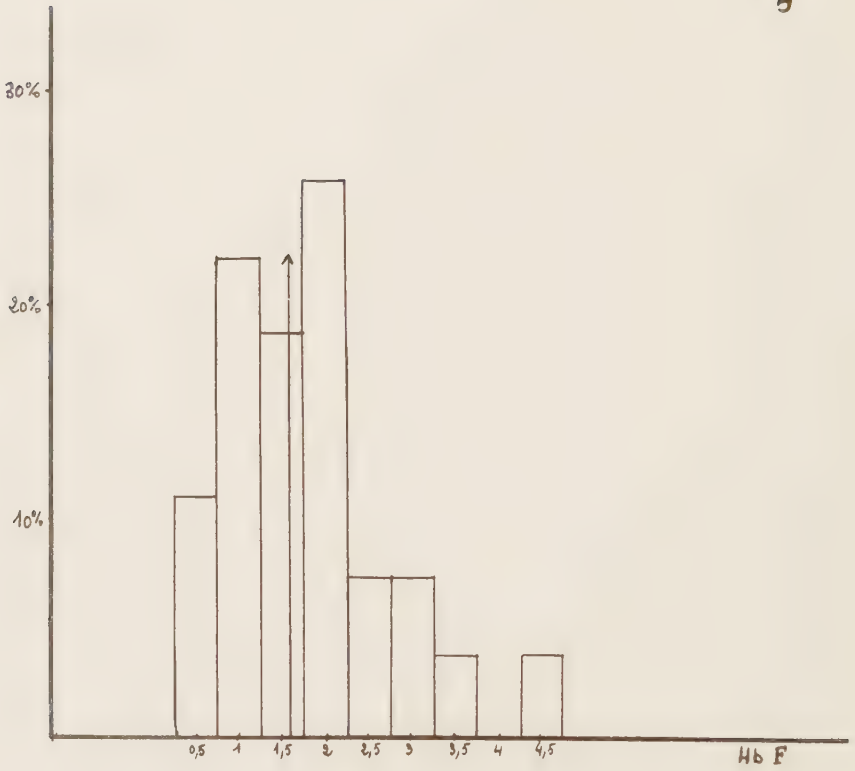
Distribution des taux d'hémoglobine alcalino-résistante de 34 sujets, du Sud de l'Italie, de Venise, de Sardaigne.

Les taux ont varié de 0,75 à 7

La médiane est de 1,7

La valeur moyenne est de 2,58%

5

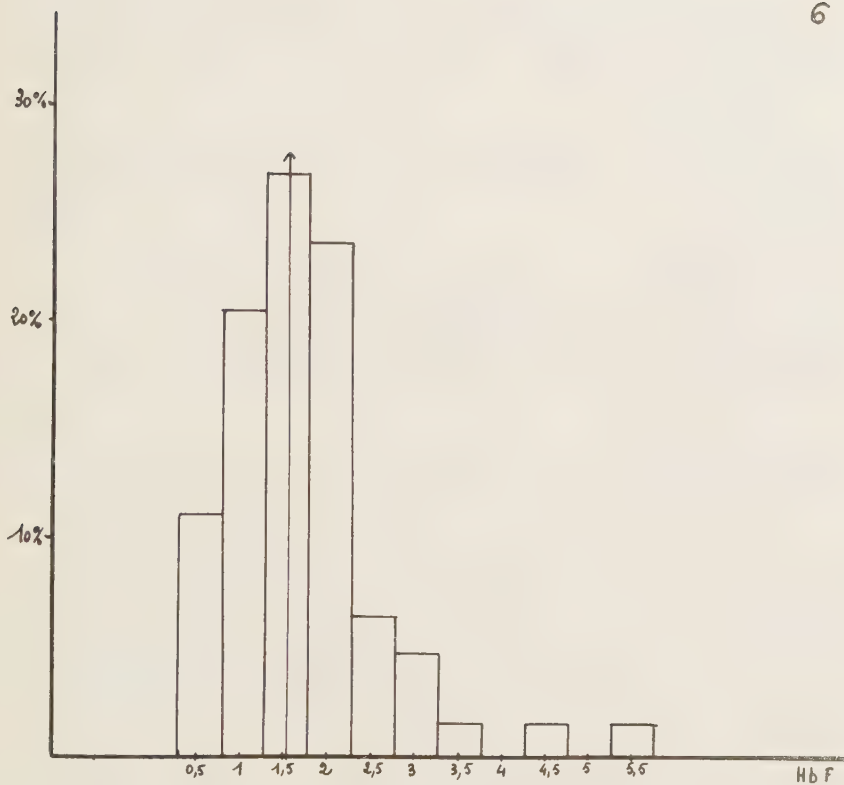


Distribution des taux d'hémoglobine alcalino-résistante de 27 sujets de Kabylie et de l'Algérois.

Les taux ont varié de 0,25 à 5

La médiane est 1,7

La valeur moyenne est 1,88



Distribution des taux d'hémoglobine alcalino-résistante de 63 sujets *Constantinois*.

Les taux ont varié de 0,25 à 6%

La valeur moyenne est 1,77%

La médiane est 1,6

Nous pouvons tirer les conclusions suivantes de l'étude de ces histogrammes.

1° Les valeurs moyennes de l'hémoglobine alcalino-résistante sont très voisines pour les populations française, italienne et nord-africaine, prises dans leur ensemble soit : 1,73%, 1,79%, 1,77%.

2° La valeur moyenne est plus élevée pour la population d'Italie du Sud : 2,58% et la population de Kabylie et de l'Algérois.

3° On peut admettre pour la population française, non touchée par la tare thalassémique, que la répartition des taux d'hémoglobine alcalino-résistante est une distribution de Gauss normale.

L'intervalle de confiance calculé donne des valeurs de sécurité limites de 0,5% et de 3%.

On peut donc admettre que tout taux d'hémoglobuline alcalino-résistante supérieur à 3% est suspect.

4° Le pourcentage de sujets français dont le taux d'hémoglobine alcalino-résistante est supérieur à 3% est de 2,66%.

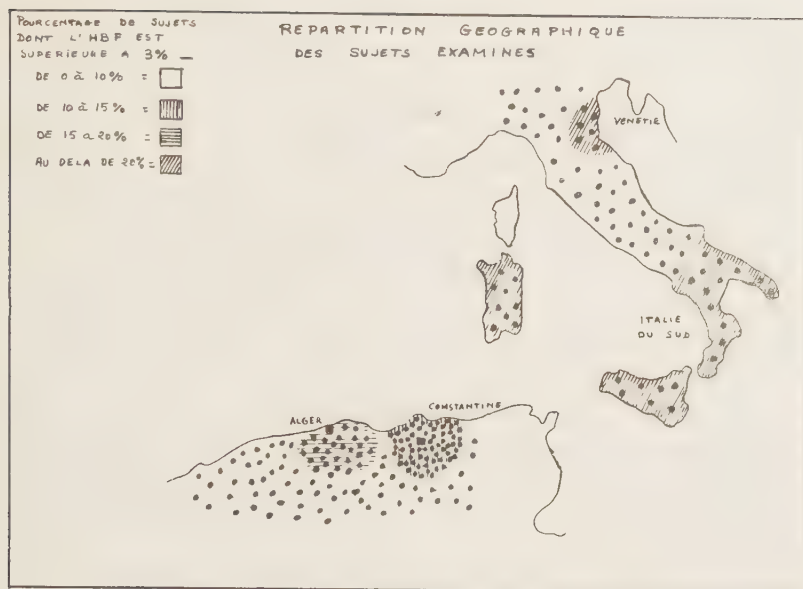
Pour la population italienne globale ce taux est de 8%.

Pour la population nord-africaine globale, ce taux est de 8,9%.

Nous trouvons, pour les italiens du sud, Vénitiens et Sardes, 23%.

- pour les Algérois et les Kabyles : 18%.

- pour les Constantinois : 11%.



II - Recherche de l'hémoglobine A2.

Dans la population italienne, sur 31 électrophorèses pratiquées se retrouve 2 fois, soit dans 6,5% des cas, une augmentation du taux de l'hémoglobine A2

Ces deux augmentations ont été trouvées chez des sujets porteurs d'une thalassémie-maladie.

Dans la population nord-africaine sur 60 électrophorèses pratiquées on retrouve 9 augmentations du taux de l'hémoglobine A2, soit dans 15% des cas. Trois de ces hémoglobines A2, dont il convient de noter que l'augmentation du taux est faible, ne s'intègrent pas dans le cadre d'une thalassémie.

1° Monsieur BA... (16760) : syndrome de Banti avec hypertension portale.

2° Monsieur TO... (16800) : Gastralgies sans ulcère visible. Absence de tout autre stigmate thalassémique.

3° Monsieur SE... (19.514) : splénomégalie tuberculeuse.

III - Recherche de la résistance globulaire

La résistance globulaire osmotique est élevée dans 75% des thalassémies mineures et minimes.

Elle n'est pratiquement jamais augmentée chez les sujets simplement suspects d'être porteurs de la tare.

Dans trois cas seulement, une augmentation de la résistance globulaire n'a pu entrer dans le cadre d'une thalassémie :

Madame DI... (18728) : Biermer

Mademoiselle BE... (20026) : Anémie hypochrome d'étiologie imprécise. Pas de stigmatisme thalassémique autre qu'une élévation de la R.G.

Monsieur LO... (18.728) : Anémie macrocytaire. Pellagre.

CHAPITRE III

LES SPLENOMEGALIES NORD-AFRICAINES

Notre enquête a porté sur 32 malades parmi les 155 sujets nord-africains chez lesquels a été pratiquée la recherche systématique de la tare thalassémique.

Nous ferons état ici des splénomégalies ne s'incorporant pas à un syndrome hémopathique malin ou à une cirrhose confirmée.

1° Dans 5 cas, la splénomégalie répondait à une étiologie thalassémique :

M. LAR... F. (12653)

Mme AZZ... Z. (15407)

M. DER... A. (16.911)

Enfant BEL. M. (17465)

M M. BOU... L. consultant.

2° Dans un cas, rate tuberculeuse :

M. SE... A. (19514) diagnostic confirmé par l'examen anatomopathologique.

3° Dans un cas il s'agissait d'une rate hypersplénique avec thrombopénie sans signe d'hypertension portale à la splénoportographie. M. SA... A. (18261)

4° Dans un cas la splénomégalie fut attribuée à une spécificité : réactions sérologiques franchement positives : M. BRA... M. (17900).

5° Dans un cas il s'agissait incontestablement d'une rate palustre : le malade présenta trois accès palustres et la lame de sang montra des corps annéloïdes indiscutables: M. CHE... S. (16897).

7° La maladie de Banti fut enfin affirmée six fois :

M. BAT... M. (16760) Banti sans signe hémolytique avec caractère intermittent de la splénomégalie. Splénectomie. Suites simples.

M. DRA... Ali (20451). Syndrome de Banti au premier stade, sans varices oesophagiennes, sans hépatomégalie, sans hémolyse. Grosse tubérosité gastrique suspecte. Présence d'une leucothrombopénie pouvant inciter à la splénectomie.

Mme HAD... (14751) : Syndrome de Banti de type intermédiaire, au stade pré-cirrhogène.

Mme GAC... (17687). Syndrome de Banti avec pancytopenie à prédominance thrombopénique.

M. MEK... (16066). Banti avec varices oesophagiennes petits troubles digestifs et début d'hypertension portale.

M. BOU... A. (13826). Syndrome de Banti avec nanisme splénique. Splénectomie. Anatomopathologie : rate de Banti. Résultats spectaculaires de l'intervention sur la croissance.

Dix-sept rates sont restées d'étiologie indéterminée. Les examens hématologiques et biologiques n'ont pu en particulier révéler de stigmates thalassémiques.

Mme DJE... Z. (16784)

M. KHE... M. (17026)

M. BOU... M. (17521)

Mme BAR... H. (17615)

M. MEL... K. (17651)

M. MEB... A. (17657)

M. DRI... (17932)

M. MAN... N. (18101)

M. KRI... C. (18260)

M. MAH... M. (18333)

M. KHE... A. (18550)

M. MAN... B. (19155)

M. KAN... M. (19514)
M. AMA... B. (19544)
M. GAC... M. (20320)
M. NAS... B. (20489)
Mme IDI... Consultante.

Au total, sur 32 malades splénomégali-ques, on en a trou-
vé 5 pour lesquels on a pu conclure à la thalassémie, soit
15,6% des cas.

Il est vrai que l'enquête familiale a été le plus souvent
impossible. Mais aurait-on pu parler de rate thalassémique
chez ces malades, même si l'entourage familial avait été
porteur de la tare ? Il semble, en effet, discutable d'inté-
grer une splénomégalie isolée, sans aucun autre stigmate
thalassémique, dans le cadre de la thalassémie mineure,
et à plus forte raison de la thalassémie minime, état exempt
de manifestations cliniques.

Nous avons recherché ensuite les Nord-Africains dont le
taux d'hémoglobine F est supérieur à 3%, et qui ne sont
pas porteurs de thalassémie.

Sur un total de sept, cinq ne sont pas porteurs de splé-
nomégalie.

M. LA... (17403)	HbF 4,7%	bronchite
M. DJE.. (17512)	HbF 3,7%	épisode vasculaire cérébral.
M. GUE..(18768)	HbF 9,2%	Pancytopenie d'ori- gine benzolique
M. DEH..(19081)	HbF 5,3%	Arthralgies diffuses et petite polyglobu- lie. Hb 130%, VG 1,04%
M. AM.. (17550)	HbF 4,3%	Grippe, gastralgies.

Deux sont splénomégali-ques

M. ME..(16066)	HbF 6%	Banti. Antécédents paludéens.
M. AL.. (17769)	HbF 3,5%	Amibiase hépatique.

En somme, parmi les Nord-Africains non suspects d'être thalassémiques et dont l'hémoglobine foetale est supérieure à 3% :

1,2% sont porteurs de splénomégalie

3,2% ont une rate apparemment normale.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS DES THALASSEMIES-MALADIES

OBSERVATION 1

Monsieur DEF... V. 27 ans (8307) d'origine Corse est hospitalisé le 23 février 1953 pour ictère hémolytique et splénomégalie.

ANTECEDENTS. Il n'existe pas d'ictère hémolytique dans ses antécédents connus.

Le premier épisode ictérique remonte à 1950, apparaissant à l'occasion d'une angine, et s'accompagnant d'une splénomégalie.

Une splénectomie est pratiquée sans incidents devant ce syndrome ictéro-hémolytique étiqueté "Minkowski-Chauffard".

L'examen anatomopathologique montre, dans cette rate, un léger épaissement des cloisons des sinus et, ça et là, un début de hyalinisation des artérioles et des corpuscules de Malpighi.

Consultation de Mai 1961.

Le malade va bien. Il garde cependant un teint jaune et présente des troubles dyspeptiques.

L'examen clinique est négatif.

L'Erythrocytométrie :

G.R. : 5.460.000

Hb : 82% - 13,12 grammes

V.G. : 0,75

Hématocrite : 42%

Volume moyen : 77 m³

Concentration hémoglobinique moyenne : 31%.

Il n'existe pas de cellules-cibles en excès.

La courbe de Price-Jones est normale

L'hémoglobine alcalino-résistante : 2,6%

L'électrophorèse de l'hémoglobine : normale

La résistance globulaire osmotique est augmentée :

Hi : 3,4 - non terminale à 2,2

La Bilirubine indirecte : 0,87 mgr

La Bilirubine directe : 0

Radiographies du crâne : normales

La Bilirubine est dans les limites physiologiques, donc peu en faveur d'une cholémie familiale, diagnostic envisagé pour un cousin du malade, hospitalisé à Paris.

On admet la thalassémie mineure.

OBSERVATION 2

Monsieur GRE... G. 49 ans (11200) originaire d'Italie du Nord à la première génération, est hospitalisé le 17 Octobre 1959 pour anémie hémolytique survenant à la suite d'un épisode infectieux : phlegmon du bras droit.

ANTECEDENTS. Rien n'est retrouvé du côté familial.

Les antécédents personnels.

- *Poussées hémolytiques* survenant à la suite d'épisodes infectieux, apparues à l'âge de 18 ans, accompagnées d'une splénomégalie.

- *Splénectomie* à l'âge de 23 ans, en 1931, pour anémie hémolytique. Depuis la splénectomie, après une latence de un an et demi, réapparition de poussées franches d'ictère relativement fréquentes et en 1949, apparition de coliques hépatiques.

A l'entrée : le malade se plaint d'asthénie et de dyspnée.

L'examen montre une pâleur et un subictère.

Une cardiomégalie avec arythmie et souffle systolique sans caractère organique que le Prof. Gonin relierait à la maladie générale : cœur anémique avec surcharge pigmentaire discutable.

Une Lithiase vésiculaire.

La numération formule :

G.R. : 3.300.000

Hb : 53%

V.G. : 0,80

L'examen des globules rouges : Nombre considérable de cellules cibles. Ellipsocytose. Schizocytose marquée. Présence de sphérocytes.

La résistance globulaire osmotique est discrètement augmentée.

L'hémogloburie alcalino-résistante : 3%.

Radiographies négatives.

On admet le diagnostic de thalassémie mineure.

OBSERVATION 3

Monsieur LAR... F. 38 ans (12563) d'origine Kabyle est hospitalisé le 23 Novembre 1956 pour *splénomégalie et ictère*.

ANTECEDENTS

Son père aurait été asthénique et ictérique pendant toute sa jeunesse.

Personnellement, aurait eu le paludisme dans son jeune âge et deux crises depuis son arrivée en France.

En 1940 *spécificité* traitée.

Depuis l'enfance teint jaune, asthénie, troubles digestifs. De temps à autre, poussées d'ictère franc avec recrudescence de l'asthénie, des troubles digestifs et parfois, poussée thermique discrète.

A noter une impuissance.

L'examen montre une T.A. à 10/5,5. Une splénomégalie de 4 travers de doigt, dure. Une hépatomégalie discrète.

L'Erythrocytométrie :

G.R. : 6.300.000

Hb : 78% - 12,48 gr

V.G. : 0,66

Volume moyen : 69 m3

Courbe de Price-Jones : Anisocytose.

Résistance globulaire osmotique augmentée.

Hyperbilirubinémie directe et indirecte : 4,20 et 3,20

Hémoglobine alcalino-résistante : 3,1%

Fer sérique : 95 gammas.

Les 17 Cétostéroïdes abaissés coïncident avec l'impuissance.

Les radiographies sont normales.

Lors d'une consultation ultérieure l'hémoglobine alcalino résistante est trouvée à 7%.

Thalassémie mineure.

OBSERVATION 4

Madame QUA... N. 33 ans (15028) originaire des Pouilles est hospitalisée le 29 Novembre 1958.

ANTECEDENTS : Rien n'est retrouvé dans ses antécédents familiaux.

Ses cinq enfants (de 13 à 3 ans) sont en excellente santé.

Personnellement, bonne santé jusqu'en 1956. Elle accuse alors, après son 5me accouchement, une fatigue, une pâleur, un amaigrissement.

Hospitalisée à l'Hôpital de la Tronche à Grenoble, on découvre une anémie.

En février 1958, syndrome d'hyperthyroïdie traité par antithyroïdiens.

En aout 1958 grande scène de défaillance cardiaque et hospitalisation dans le Service du Professeur Guinet. Le tableau cardiaque régresse. Pour suspicion d'une thalassémie, la malade est adressée dans le service.

L'Examen : malade ictérique porteuse d'une hépatomégalie discrète.

D'une splénomégalie impressionnante, dure, non douloureuse.

La sérologie est négative.

Prothrombine : 94%.

Tests hépatiques: Hanger = +

Mac Lagan : 2,30

Floculation = 0

Rouge colloïdal = 2

Electrophorèse : Elevation des gammaglobulines

Bilirubine directe = 0 *indirecte* 1mgr

Test de Coombs : négatif.

Erythrocytométrie :

G.R. : 4.410.000 Hb : 72% - 11 gr 52

V.G. : 0,8 Hématocrite : 36%

Volume moyen : 80 m3

Concentration hémoglobinique moyenne : 31%

Résistance globulaire osmotique : augmentée.

Myélogramme : Erythroblastose.

Fer Sérique : 107 gammas.

Hémogloburie alcalino-résistante : 9,7%

Monsieur le Professeur Revol note : la poussée ictérique récente semble bien liée à une hépatite. La thalassémie dont les signes de certitude sont discrets n'étant qu'un élément de fond. La splénomégalie reste impressionnante et il est difficile de l'attribuer à une seule origine cardiaque ou hépatique.

Thalassémie mineure.

OBSERVATION 5

Madame AZZ. . Z. 35 ans (15407) originaire de Bône, est hospitalisée le 14 Avril 1959 pour adénopathies cervicales.

ANTECEDENTS. Rien de notable dans les antécédents familiaux.

Personnellement : il y a quatre ans, apparition d'un petit ganglion sous-maxillaire après extraction dentaire. L'augmentation de volume récente de ce ganglion fait adresser la malade en oto-rhino-laryngologie. Les examens spéciaux sont négatifs, mais constatation d'une *petite splénomégalie* à 2 travers de doigt qui la fait adresser dans le service pour bilan hématologique.

Le diagnostic d'adénopathie tuberculeuse est portée : cuti très positive et le traitement antibacillaire fait vite régresser l'adénopathie.

L'expertise de la splénomégalie va faire découvrir une thalassémie mineure.

Erythrocytométrie

G.R. 5.180.000

Hb : 62% - 9,92 gr

V.G. 0,58

Hématocrite : 34%

Concentration hémoglobinique moyenne 29%.

Volume moyen 66 m3

Myélogramme: moelle très érythroblastique

Courbe de Price Jones : Anisocytose

Résistance globulaire osmotique : normale (Hi = 4,6 Ht = 2,4)

Biliriubinémie directe et indirecte = normales

Fer sérique = 154

Hémoglobine alcalino-résistante = 4%

Electrophorèse de l'hémoglobine = augmentation de l'hémoglobine A2.

OBSERVATION 6

Thalassémie minime

Monsieur SCA... B. 28 ans (15673), d'origine italienne, né en Tunisie, est hospitalisé le 15 Mai 1959 pour un mauvais état général.

ANTECEDENTS : Rien de notable dans les antécédents familiaux.

Personnellement, il a présenté un syndrome dysentérique en 1952, qui n'a pas nécessité de cure d'émétine.

Il accuse depuis cette date des troubles dyspeptiques.

Il signale que son fils est soigné depuis 10 mois dans le Service de Pédiatrie du Professeur *Bernheim* par transfusions répétées.

L'examen clinique est entièrement négatif. Il n'existe pas de splénomégalie.

La numération formule :

G.R. : 6.150.000 Hb : 102%

V.G. : 0,83

Présence de 40% de cellules-cibles.

Myélogramme : absence d'érythroblastose.

Résistance globulaire osmotique : normale.

Hémoglobine alcalino-résistante : 1,7%

Electrophorèse de l'hémoglobine : présence d'hémoglobine A2.

Recherche de sidéroblastes : 64%.

Fer extra-cellulaire: augmentation assez nette.

Enfant SCA... G.

Hémoglobine alcalino-résistante : 19,5%

Anémie hypochrome avec érythroblastose. Anisopoikilocytose. Schizocytose. Cellules-cibles. Sideroblastes.

OBSERVATION 7

Monsieur DER... A. 24 ans (16911) originaire de l'Algérois, est hospitalisé le 8 Avril 1960 pour un ictère.

Les *ANTECEDENTS* ne présentent rien de notable, tant du point de vue familial que personnel.

L'examen clinique est négatif en dehors d'une *hépatosplénomégalie* à un travers de doigt.

La *sérologie* est négative.

Les tests hépatiques sont perturbés (Hanger +, Mac Lagan 3,9)

L'électrophorèse montre une élévation des alpha 2 et gamma globulaines.

Numération-formule :

G.R. 5.100.000 Hb : 80%.

V.G. : 0,78

Présence de très nombreuses cellules-cibles, et d'une microcytose.

Hémoglobine alcalino résistante : 3,3%

Electrophorèse de l'hémoglobine : augmentation légère de l'hémoglobine A2.

Résistance globulaire osmotique : normale

Bilirubine directe : 5,5 mgr

Bilirubine indirecte : 7 mgr

Radiographies : négatives

Thalassémie mineure et hépatite.

OBSERVATION 8

Monsieur KAL... J. 20 ans (16203) d'origine arménienne est hospitalisé le 20 Octobre 1959 pour suspicion d'une maladie de Vaquez.

Les *ANTECEDENTS* familiaux et personnels ne présentent rien de notable.

Une numération formule, pratiquée lors d'une angine, montrant une polyglobulie, fait adresser le malade dans le service.

L'examen ne permet pas de noter d'érythrocytose ni au niveau du visage ni au niveau des muqueuses.

Une *splénomégalie* discrète, dure, est découverte.

La *sérologie* est négative.

La numération formule

G.R. 6.660.000 Hb 90%

V.G. : 0,67

Présence d'environ 20% de cellules-cibles.

Hématocrite : 49%

Le myélogramme : érythroblastose à 34%. La plupart des érythroblastes orthochromatiques sont nettement microcytaires et hémoglobino-prives.

La résistance globulaire est augmentée

Hi : 3,4 Ht : 2

La Bilirubine : directe = 0

indirecte = non augmentée.

Hémoglobine alcalino résistante : 3,7%

Electrophorèse de l'hémoglobine : normale.

Les radiographies du crâne sont négatives. Quelques stries parallèles sont notées à l'extrémité inférieure du tibia droit.

Thalassémie mineure.

OBSERVATION 9

Enfant QUA... Rose, 7 ans (17456) originaire des Pouilles, est hospitalisée le 19 novembre 1960.

ANTECEDENTS PERSONNELS

A l'âge de sept mois a été découverte chez cette enfant une anémie avec splénomégalie.

Le Professeur *Roget* de Grenoble fit pratiquer des transfusions. Depuis ces transfusions ont vu leur fréquence accrue, tous les six mois, puis tous les 3 mois, tous les 40 jours enfin. Le Professeur *Roget* l'adresse dans le Service pour anémie de Cooley.

A son entrée, on note :

Faciès mongoloïde avec yeux bridés. Turricéphalie, retard du développement.

L'examen clinique découvre une hépatosplénomégalie.

La radiographie du crâne : épaississement des os de la voûte, pas d'aspect en brosse.

Les examens :

Erythrocytométrie :

G.R. : 4.040.000

Hémoglobine : 46% - 7,36 gr

V.G. : 0,57%

Hématocrite : 22%

Volume moyen : 55 m3

Erythroblastes : 3%

La courbe de Price Jones : Anisocytose

Résistance globulaire osmotique

H_i = 3,8 H_t = 2,2

Bilirubine : indirecte : 1,87 mgr

directe : 0

Hémoglobine alcalino résistante : 9,6%

Une épreuve au radio-fer montre un gros élément hémolytique splénique. La splénectomie est décidée.

La coupe de rate (Professeur *Revol*)

Corpuscules conservés, volumineux, pulpe rouge très congestive avec hyperplasie nette des cellules endothéliales des sinus. Surcharge pigmentaire nette des parois du sinus. Rares érythroblastes. Rate hémolytique et non hématopoïétique.

En 1961, renseignements fournis par le Professeur *Roget* : persistance de l'anémie, transfusions mal supportées. Présence d'une érythroblastose sanguine à 12%.

Thalassémie majeure.

L'ENQUETE FAMILIALE :

Un frère de cette enfant est mort à 3 mois (méningite ?)

Mme QUA... T. (mère)

Hémoglobine alcalino résistante : 3,6%

Electrophorèse de l'hémoglobine : augmentation de l'hémoglobine A2.

M. QUA... C. (père)

Hémoglobine alcalino résistante : 2,7%

Electrophorèse : légère augmentation de l'hémoglobine A2.

Enfant QUA... V.

Hémoglobine alcalino résistante : 5%

Electrophorèse de l'hémoglobine : très légère augmentation de l'hémoglobine A2.

Enfant QUA... M.

Hémoglobine alcalino résistante : 3,7%

Electrophorèse : augmentation de l'hémoglobine A2.

soit, en résumé, quatre porteurs de la tare thalassémique.

OBSERVATION 10

Enfant-BEL... Madjeba, 9 ans (17465) d'origine kabyle, hospitalisée le 8 novembre 1960 pour ganglions sous maxillaire, bilatéraux avec aphtose buccale et température à 38°, pâleur et splénomégalie..

Monsieur le Professeur *Revol* note le 14 novembre

"Enfant nord-africaine sans antécédents palustres, ni ictériques ni rhumatismaux connus, présentant :

1° un souffle systolique de pointe, avec propagation dorsale sans frémissement, connu depuis longtemps et vraisemblablement organique.

2° une splénomégalie de trois travers de doigt avec hépatomégalie discrète, découverte récemment à l'occasion d'une poussée d'aphtes buccaux avec petites adénopathies sous-maxillaires. On pourrait discuter le Banti, mais aucun antécédent n'oriente vers une hypertension portale. L'examen hématologique élimine toute hémopathie et la splénoграмme est contre le syndrome de Von Jacksh Hayem, peu probable d'ailleurs, en raison de l'absence de rachitisme et de l'âge.

L'endocardite infectieuse, malgré le souffle est peu probable : rate trop grosse, pas de température.

L'augmentation légère de l'hémoglobine alcalino-résistante et l'hypochromie, peuvent faire admettre un élément thalassémique, mais le tableau n'est pas celui d'un vrai Cooley.

En fait, la ponction de rate, avec la plasmocytose orienterait vers une spécificité que confirme la sérologie sans qu'il n'y ait aucun signe apparent d'"hérédité" spécifique.

17 Novembre *Erythrocytométrie* :

G.R. : 4.610.000

Hb : 60%

V.G. : 0,65

Hématocrite : 33%

Volume moyen : 71 m³

Concentration hémoglobinique moyenne : 29%

Résistance globulaire osmotique : augmentée

Hi : 3,8 Ht : 2,2

Bilirubinémie : normale

Fer sérique : 77 gammas

Hémoglobine alcalino résistante : 3,6%

Electrophorèse de l'hémoglobine : augmentation de l'Hb A₂

Sérologie : réactions sérologiques classiques positives

Test de Nelson : positif.

Thalassémie mineure.

ENQUETE FAMILIALE

Père, Mère, cinq frères et soeurs.

L'enquête familiale recherchant la spécificité a été totalement négative : réactions sérologiques classiques négatives et Tests de Nelson négatifs.

L'enquête familiale recherchant la tare thalassémique, a permis de retrouver quatre thalassémies minimes, le Père, et trois enfants.

1° Monsieur BEL... A. père

Pas de rate

Hémoglobine alcalino-résistante : 5,3%

Electrophorèse de l'hémoglobine : présence d'hémoglobine A₂

Résistance globulaire osmotique augmentée :

Hi : 3,8 Ht : non terminale à 2,2

Numération :

G.B. : 5.500.000

Hb : 86%

V.G. : 0,71

2° *Enfant BEL... Mohammed, 7 ans.*

Hémoglobine alcalino-résistante : 6,6%

Electrophorèse de l'hémoglobine : tracé normal, mais trois mois plus tard :

Hémoglobine alcalino-résistante : 3,8%

Electrophorèse de l'hémoglobine : augmentation nette de l'hémoglobine A₂.

Résistance globulaire osmotique : augmentée :

Hi 3,4 Ht 2,2

Fer sérique : 79 gammas

Numération :

G.R. 4.470.000 Hb : 70%

V.G. : 0,74

Pas de splénomégalie.

3° *Enfant BEL... Malika*, 4 ans

Hémoglobine alcalino-résistante : 4,8%

Electrophorèse de l'hémoglobine : augmentation nette de l'hémoglobine A2.

Résistance globulaire osmotique augmentée

Hi : 4 Ht : non terminale à 2,2

Fer sérique : 186 gammas

Numération :

G.R. 4.620.000 Hb : 70%

V.G. : 0,76

Pas de rate.

4° *Enfant BEL... Rachid*, 2 ans et demi.

Hémoglobine alcalino résistante : 9,3%

Résistance globulaire osmotique :

Hi : 4 Ht : 2,2

Numération :

G.R. : 4.640.000 Hb : 70%

V.G. : 0,76

Pas de splénomégalie.

OBSERVATION 11

Madame ZAM... Ch... 38 ans (18615) d'origine sicilienne, hospitalisée le 25 Octobre 1961 pour anémie hémolytique.

Les ANTECEDENTS familiaux ne décèlent rien de notable à l'interrogatoire.

Dans ses antécédents personnels semble avoir existé une anémie hémolytique avec *splénomégalie*.

En 1956, *splénectomie* à Palerme.

En 1958, *cholecystectomie* pour lithiase biliaire.

Monsieur le Professeur Revol, note le 30 Octobre :

"Le diagnostic de thalassémie a tout pour lui, en particulier l'hyperbilirubinémie avec l'hypersidérémie, l'augmentation de la résistance globulaire terminale.

Le problème du gros foie insuffisant n'est pas résolu par la cholecystographie qui montre un cholédoque mal imprégné, mais de vo-

lume normal. La laparoscopie et la biopsie sont indispensables pour préciser la nature de ce foie discrètement hypertrophié."

Laparoscopie : "Seul le lobe gauche hépatique a été vu. Taille normale. Surface lisse. Bord antérieur mousse, mais coloration pâle."

Biopsie hépatique : "Au fort grossissement et sans coloration spéciale, il est certain que les cellules hépatiques contiennent du pigment. Pas de transformation myéloïde."

Les Examens :

Sérologie négative

Numération : G.R. 3.250.000

Hb : 48% V.G. 0,72

Erythroblastes : P : 2 B : 1 0 : 23

Plaquettes : 810.000

Monsieur le Professeur *Croizat* note "on se demande si l'érythroblastose périphérique n'est pas en faveur d'un gros foie érythroblastique."

La biopsie hépatique ne montra pas de transformation myéloïde.

Myélogramme : forte érythroblastose (56%)

Résistance globulaire osmotique augmentée

Hi : 4,4 Ht : non terminale à 2,2

Bilirubine libre : 3 mgr

Fer sérique : 292 gammas

Hémoglobine alcalino résistante : 6,3%

Electrophorèse de l'hémoglobine : légère élévation de l'hémoglobine A2.

Thalassémie mineure.

Les tests hépatiques : sont très perturbés, et l'electrophorèse du sérum montre une nette élévation des gammas globulines.

Finalement, il a semblé difficile de faire un autre diagnostic que celui de foie myéloïde post-splénectomie.

L'enquête familiale : parmi ses trois enfants, chez un seulement :

ZAM... *Marie-Antoinette*, présentant une hémoglobine alcalino résistante : 2,5%

et augmentation de la résistance globulaire :

Hi : 3,8 Ht : non terminale à 2,2

pourrait être soulevé le diagnostic de thalassémie minime.

OBSERVATION 12

Enfant SOR... *Angela*, 7 ans (20066), originaire de Calabre, hospitalisée le 15 Décembre 1962 sur la demande de l'Hôpital de Vienne, pour bilan complémentaire de thalassémie.

C'est un état fébrile qui motiva l'hospitalisation fin octobre 1962 à l'Hôpital de Vienne. Il fut mis sur le compte d'une otite droite.

On constatait de plus à l'entrée :

Un état anémique important,

Un retard staturo-pondéral net (17,500 kgs) et une splénomé-
galie.

Les examens à l'hôpital de Vienne :

- *Bilirubine libre* : 2 mgr

- *Résistance globulaire osmotique* augmentée

- *Anémie hypochrome* à 3.000.000

- *Myélogramme* : érythroblastose nette

- *Hémoglobine alcalino résistante* : 75%

Les examens pratiqués dans le service :

Numération : G.R. 3.620.000 Hb : taux 48% - 7,68 gr

V.G. 0,73

Hématocrite : 35% Volume moyen 103 m3

Erythroblaste : 2%

Résistance osmotique : augmentée

Hi : 4,6 Ht : 1,9 H 50% : 3,4

Bilirubinémie indirecte : 3,2 mgr

Fer sérique : 112 gammas

Les radiographies : épaissement de la voûte crânienne

L'Enquête familiale permet de retrouver la tare génétique chez
le père et la mère.

1° *Monsieur SOR... F.*

Pas de splénomégalie

Hémoglobine alcalino résistante : 8,8%

Electrophorèse de l'hémoglobine : augmentation de l'hémoglo-
bine A2.

Erythrocytométrie :

G.R. : 5.800.000

Hb : 110% - 17,60 gr

V.G : 0,94

Hématocrite : 53% Volume moyen : 91 m3

Concentration hémoglobinique moyenne : 33%

2° *Madame SOR... P.*

Pas de splénomégalie

Hémoglobine alcalino-résistante : 1,7%

Electrophorèse : présence d'hémoglobine A2

Erythrocytométrie :

G.R. : 5.400.000

Hb : 82% - 13,2 gr

V.G. : 0,84 Hématocrite 42%

Volume moyen : 77 m3

Concentration hémoglobinique moyenne : 31%

Résistance globulaire osmotique : normale

OBSERVATION 13

Monsieur BOU... L. 21 ans, originaire du Constantinois, consultant le 24 Mai 1961.

ANTECEDENTS :

Sa mère aurait eu un teint spécial, jaunâtre.

Ses trois frères sont décédés respectivement à l'âge de 12, 8, et 4 ans.

Personnellement, il a été en bonne santé jusqu'à 10 ans. A ce moment apparaissent : un essoufflement à l'effort, une coloration intermittente des conjonctives, des modifications de la couleur des urines plus foncées par périodes, à cet âge est découverte une *grosse rate*.

Il vient en Métropole à l'âge de 12 ans.

En 1954, il est hospitalisé dans le service du Professeur *Bernheim* pour une néphrite aigue post-angineuse.

L'observation :

"Enfant de 14 ans, présentant un infantilisme discret et harmonieux, un faciès légèrement mongoloïde, des muqueuses pâles et ictériques. L'examen abdominal montre une hépatosplénomégalie. Le reste de l'examen clinique est négatif. La radiologie montre une vouute crânienne épaissie, mais pas d'aspect en brosse.

L'examen hématologique :

G.R. 2.710.000 Hb : 6,08 gr

volume moyen : 73 m3

Concentration hémoglobinique moyenne : 29%

Microcytose importante.

L'aspect des G.R. sur lames :

Poikilocytose, anisocytose avec microcytes, schizocytes, hématies déformées, cellules cibles.

Le myélogramme montre une érythroblastose de 90%

Le *fer sérique* est normal à 114 gammas. Augmentation considérable des *sidéroblastes* dans la moelle.

Les granulations colorées sont abondantes dans les cellules mêmes qui présentent des altérations morphologiques ferriprives typiques.

La *résistance globulaire* : débutante à 4,2, totale à 2,2

La *résistance mécanique* est normale

La *bilirubine indirecte* est de 2,5 mgr

L'hémoglobine alcalino résistante : 24%

L'enfant sort du service au bout de six mois.

En Juin 1955. Douleurs de l'hypochondre gauche. Splénectomie par le Professeur *Marion*. La rate, énorme était d'aspect hémolytique. Les suites opératoires ont été simples.

Le malade va ensuite à Paris, et à deux reprises, il est hospitalisé, la première fois à la Clinique médicale de l'Hôpital Bichat, la seconde fois à la Clinique médicale de l'Hôpital Cochin, pour épidémies infectieuses grippales.

Il a mené une vie pratiquement normale mis à part ces deux hospitalisations, remarquant cependant chaque mois une période d'asthénie de quelques jours pendant laquelle ses conjonctives deviennent subictériques et ses urines foncées.

Les examens pratiqués à Paris confirment la thalassémie : expression grave d'une thalassémie mineure.

Une épreuve au chrome radioactif a mis en évidence une population de globules rouges à durée de vie très courte, et une autre population à durée de vie normale.

On note, lors des consultations dans le service :

Un état général satisfaisant, le malade poursuivant son travail normalement, développement génital normal.

Erythrocytométrie :

G.R. : 2.940.000 Hb : 54 % - 8 gr, 64

V.G. : 0,93 Hématocrite : 35%

Volume moyen : 103 m3

Concentration hémoglobinique moyenne : 24%

Erythroblastes : 27.200 soit moins de 1%

Résistance osmotique :

Hi : 3,6 non terminale à 2,2

Bilirubine indirecte : 2,37

Bilirubine directe : 0

Hémoglobine alcalino-résistante : 27,7%

Electrophorèse de l'hémoglobine : pas d'hémoglobine A2.

Fer sérique : 290 gammas

OBSERVATION 14

Monsieur BED... J.. 27 ans, dont la famille est originaire d'Italie du Sud, vient consulter le 18 Novembre 1963, car il est exposé occasionnellement au risque benzolique.

L'examen clinique est négatif, il n'existe pas de splénomégalie.

L'Erythrocytométrie :

G.R. 6.800.000 Hb 103% - 16,48 gr VG : 0,76

Hématocrite : 48% Volume moyen : 70 m3

Concentration hémoglobinique moyenne : 34%

Hypochromie nette. Assez nombreuses cellules-cibles. Anisopoikilocytose.

Hémoglobine alcalino-résistante : 1,7%

Electrophorèse de l'hémoglobine : normale

Résistance globulaire osmotique augmentée

Hi : 3,7 Ht : 1,6 H50% : 2,8

Bilirubine indirecte : 2,5 mgr

Bilirubine directe : 0

Fer sérique : 165 gammas.

Thalassémie minime.

OBSERVATION 15

Observation personnelle de Monsieur le Professeur Revol.

Monsieur MU... malade d'origine catalane, est adressé à M. le Professeur Revol en mai 1952, pour troubles cliniques et hématologiques semblant orienter vers une mononucléose infectieuse.

Sa mère aurait présenté une affection chronique sanguine non précisée par son fils.

En mai 1952

L'examen clinique révèle une splénomégalie.

La numération :

G.R. : 4.960.000 Hb : 65%

V.G. : 0,88

G.B. : 9.600 PN 68 - PE 1 L15

MM 6 - M 9

Plasmocyte : 1

Le Myélogramme : érythroblastose à 46%

En Mars 1963, découverte d'hématies à granulation basophiles:

1%. La rate n'est pas perçue, mais est plutôt dense à la radio.

Erythrocytométrie

G.R. 5.800.000 Hb 80% - 12,8 gr

V.G. : 0,68

Hématocrite : 42%

Volume moyen : 72 3

Concentration hémoglobinique moyenne : 30%

Fer Sérique : 176 gammas

Résistance globulaire osmotique augmentée :

Hi : 4,6 Ht = 1,9 50% = 3,4

Hémoglobine alcalino résistante : 1,3%

Electrophorèse de l'hémoglobine : augmentation de l'Hb A2

OBSERVATION 16

Observation personnelle de Monsieur le Professeur Revol.

Madame MO..., 23 ans, malade d'origine Corse, consulte le 21 Juin 1958.

Elle est soignée depuis 5 ans pour anémie hypochrome.

Sa mère aurait eu un teint jaune ainsi qu'un de ses frères.

La thérapeutique martiale est mal supportée et n'a que peu de succès.

La recherche d'hémorragie occulte a été négative.

L'examen montre un teint à peine jaune. La rate est perçue à la limite. Elle est augmentée à la radio.

Numération :

G.R. : 4.080.000 Hb : 70% VG. : 0,8

Réticulocytes très nombreux

Anisopoikilocytose.

15% de globules rouges en cibles.

Résistance globulaire : Hi 3,8 Ht 2,2

Bilirubinémie : normale

Fer sérique : 176 gammas.

Le 4 Octobre 1958, la malade signale que son frère, 32 ans, militaire de carrière, aurait fait récemment un épisode identique aux siens, avec fatigue, température, impossibilité de se lever.

Le 14 Octobre 1958.

Erythrocytométrie :

G.R. 3.860.000 Hb : 65% V.G. : 0,80

Concentration hémoglobinique moyenne : 29%

Volume moyen 92 m3

Courbe de Price Jones : normale

Fer sérique : 165 gammas

Hémoglobinique alcalino résistante : 4%

Thalassémie mineure.

De l'étude de ces observations, nous pouvons retenir les points particuliers suivants :

Nous dénombrons en tout 26 thalassées-maladies :

2 thalassémies-majeures (observations 9 et 12)

12 thalassémies-mineures

12 thalassémies-minimes.

- 13 parmi ces malades sont italiens et chez eux se trouvent deux thalassémies majeures.

- 9 parmi ces malades sont Nord-Africains.

- 2 sont Corses, 1 Arménien et 1 espagnol.

Dans la plupart des observations se retrouve le désordre hématologique méditerranéen de manière assez nette.

Onze fois sur 12 nous retrouvons dans la thalassémie mineure une résistance globulaire augmentée, mais 5 fois sur 12 une augmentation de l'hémoglobine A2.

Dans les thalassémies minimes, par contre, nous retrouvons, associée le plus souvent à une légère augmentation de l'hémoglobine F, une augmentation de l'hémoglobine A2 dix fois sur douze.

Enfin, parmi ces malades, quatre ont subi une splénectomie. Dans deux cas, le diagnostic de thalassémie n'avait pas été porté avant la splénectomie, et le bénéfice de celle-ci semble nul (observation n° 1 et 2).

Dans un cas (observation n° 11), il est hautement probable que le foie ait subi une transformation myeloïde.

Dans un cas (observation n° 13) la splénectomie pratiquée pour des douleurs de l'hypochondre gauche a donné un mieux être certain et par ailleurs, a sensiblement diminué l'intensité des poussées hémolytiques.

CONCLUSIONS

1° Pour essayer d'apprécier l'incidence de la tare thalassémique parmi les Nord-Africains adultes, nous avons fait une enquête systématique sur :

155 d'entre eux, hospitalisés dans le service du Professeur Croizat et du Professeur *Revol* pour diverses raisons, dont : 27 originaires de Kabylie et de l'Algérois,

63 originaires de Constantine,

65 d'origine diverse.

et, par comparaison, chez 100 Italiens dont 34 originaires de régions à forte densité thalassémique (Italie du Sud, Sicile, Sardaigne, Vénétie).

et, chez 75 malades divers, originaires de la région lyonnaise.

2° Parmi les stigmates de la thalassémie, nous avons d'abord étudié l'hémoglobine alcalino résistante, et notre enquête nous a conduit à retenir le taux de 3% comme le taux limite au-dessus duquel la tare thalassémique peut être suspectée.

La proportion des sujets présentant un taux supérieur à 3% a été :

- chez les sujets de la région lyonnaise : 2,66%
- chez l'ensemble des Italiens : 8%
- chez les Italiens du Sud : 23%
- chez les Nord-Africains dans leur ensemble : 8,9%
- chez ceux originaires de Kabylie ou de l'Algérois : 18%
- chez ceux originaires du Constantinois: 11%

Ces résultats confirment de façon formelle l'existence dans le Constantinois, mais encore plus en Kabylie et Algérois, d'un pourcentage très notable de sujets porteurs de

la tare thalassémique, pourcentage cependant inférieur à celui des régions méditerranéennes réputées comme très pathologiques.

3° Les autres stigmates de thalassémie qui ont retenu notre attention sont l'hémoglobine A2 et l'augmentation de la résistance globulaire.

En ce qui concerne *l'hémoglobine A2* recherchée environ dans la moitié des cas, nous l'avons retrouvée, à un taux décelable par l'électrophorèse :

- chez 6,5% des sujets italiens,
- chez 15% des sujets nord-africains.

Parmi les sujets porteurs d'hémoglobine A2 en faible proportion, l'absence de tout autre stigmate nous a conduit à les éliminer du cadre de la thalassémie :

0 Italien

3 Nord-africains.

En ce qui concerne la *résistance globulaire*, qui a été recherchée de façon beaucoup moins systématique, nous l'avons trouvée augmentée dans presque tous les cas considérés finalement comme des thalassémies-maladies, mais très rarement chez des sujets simplement suspects d'être porteurs de la tare.

4° Cette enquête systématique avait, pour nous, un intérêt particulier chez les Nord-Africains porteurs de splénomégalias, dont les auteurs algérois ont attribué l'origine à la thalassémie dans 1/3 des cas chez l'adulte.

En fait, parmi les 32 Nord-Africains (sur les 155) porteurs d'une splénomégalie, nous en avons trouvé :

- 5 pour lesquels on a conclu à une thalassémie (15,6%)
- 27 pour lesquels on a conclu à une autre cause (syndrome de Banti, rate tuberculeuse, syphilitique, palustre) ou tout au moins éliminé la thalassémie.

Par ailleurs, parmi les Nord-Africains dont le taux d'hémoglobine F est supérieur à 3%, et non formellement atteints de thalassémie maladie, nous en trouvons :

- 1,2% porteurs de splénomégalie,
- 3,2% à rate apparemment normale.

Si donc, la thalassémie joue un rôle dans certaines splénomégalias nord-africaines, ce rôle reste modéré, du moins parmi les Nord-Africains vivant à Lyon.

5° Parmi les sujets ayant fait l'objet de cette enquête, et en y ajoutant certains malades venus spécialement pour cela, nous trouvons :

26 cas de thalassémie-maladie, chez des Italiens, des Kabyles, des Constantinois, deux Corses, un Espagnol, un Arménien dont :

2 thalassémies majeures, chez 2 Italiens du Sud.

12 thalassémies mineures

12 thalassémies minimes.

L'hémoglobine A2 est trouvée :

10 Fois sur 12 dans les thalassémies minimes (83%)

5 Fois sur 12 dans les thalassémies mineures (41,6%)

Parmi ces 26 thalassémiques, quatre ont subi une splénectomie sans résultat bien appréciable, sauf peut être une légère amélioration d'ensemble chez l'un d'entre eux.

Vu et permis d'imprimer,

Lyon, le 11 Juin 1964

Vu, Le Doyen :
J.-F. CIER

Le Président de la Thèse :
Professeur CROIZAT

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- AGNISETTA A. et CUGUDDA E. - Studi ematochimici sulle sindromi ematologiche mediterranée. *Minerva Medica*, n° 70, 1er Septembre 1953. p. 499-565.
- AGNISETTA S. et CUGUDDA E. - La Proditemia e le reazioni siero colloïdali nelle forme miniori delle sindromi ematologiche mediterranée. *Minerva Medica*, n° 86. 27 octobre 1953. p. 1189-1193.
- AGNISETTA S. et MASSENTI. - Studi ematochimici nel desordine ematologico mediterraneo Emoglobura alcali Resistante. *Minerva Medica* n° 75, 19 septembre 1953. p. 661-664.
- ASSERAF. - *Thèse*, Alger n° 21, 1960.
- ASTALDI G., TOLENTINO P., SACHETI C. - La talassemia. Monographie 1951. *Tipografia del Libro* ed. Pavia (Biblioteca Haematologica).
- ASTALDI G., GALLO V., TOLENTINO P. - Ricerche sulla genesi della micro eritrocytosi. Studio eritrometico comparativo degli eritroblasti normali e del morbo di Cooley. *Policl. Inf.* 15, 5, 193, 1947.
- ASTALDI G., TOLENTINO P., SACCHETTI C. - Etudes sur la biologie de l'érythroblaste dans la thalassémie mineure. *Revue Hémato* 6, 2, 157, 1951.
- ASTALDI G., TOLENTINO P., SACCHETTI C., NARRATO M. - Recherches sur la formation et l'élimination des érythrocytes dans la thalassémie minime. *Acta Hematologica*. 5, 5, 270, 1951.
- ASTALDI G., TOLENTINO P. - Physiopathologie et clinique de la thalassémie. *Sang.* 23, 6, 453, 1952.
- ASTALDI G., RONDANELLI E.G., STROSELLI E. - Positiva della reazione di Hotchkiss su una percentuale degli erythroblasti della talassemia major. *Boll. S.I.B.S.* 28, °1081 1952.
- ASTALDI G., TOLENTINO P. - Studies on the pathogenesis of thalassemie. *J. Chir. Patho.* 5, 140, 1952.

- BAKER S.J., O'NEILL J.M. - Cooley's anemia. A review and presentation of an affected family. *Med. J. Austr.* 2 16, 527, 1951.
- BANKS L.O., SCOTT R.B. et SIMMONS. - Sickla cell anemia. Interaction of genes for sickle cell anemia and Thalassemia. *Am. J. of diseases of Children.* 84, 1952, 601-608.
- BANTON A.N. - Deux cas d'anémie méditerranéenne chez les enfants de Chypre.
- BARENGHI G. - La possibilita terapeutiche della sindrome anemico itterica di Rietti-Greppi Micheli. *Gaz Med. Ital.* 56, 4 avril 1947.
- BEAVER G.H., et WHITE J.C. - Detection of foetal and sickle cell. Hb in human anemias. *Nature* (Londres) 172, 1953, 1006.
- BEAVER G.H., ELLIS M.J., WHITE J.C. - Studies on human foetal hemoglobin III. The hereditary haemoglobinopathies and thalassemias. *Brit. J. Haemat.* 1961, 7 - 169.
- BENEDETTI G. - L'ittero emolitico costituzionale. Prospettive patogenetiche *La Sett. Med.* 39 - 1946. 36-39.
- BEL A. - Les affections génotypiques en hématologie. Conférence donnée dans le cadre des entretiens de génétique le 7 mars 1960.
- BEN BOUMEHDI. *Thèse* n° 257, Lyon 1963.
- BENHAMOU E. - Les aspects cliniques, hématologiques et thérapeutiques des anémies hémolytiques *Revue du Praticien.* 1er janvier 1958. Tome VIII, n° 1.
- BENHAMOU E., PUGLIESE J., AMOUCH P., GRIGUER P. - La macro-électrophorèse de Tiselius et la micro électrophorèse sur papier dans le diagnostic des anémies hémolytiques génotypiques. *V Congrès Internat. Transf. Sang.* 1954.
- BERNARD J. et BESSIS M. - Thalassémies. Hématologie clinique. Masson et Cie Ed. 1958.
- BERNARD J. - La disparition de l'anémie infantile pseudo-leucémique de Von Jaksch Luzet.
- BEISSIS M. et BRETIN-GORUIS J. - Etude, au microscope électronique du fer dans la cellule de la série érythrocytaire normale et pathologique.

- BERNHEIM M., MONNET P., MOURIQUAND Cl., LANTERNIER J. - Les divers aspects de la thalassémie. *Pédiatrie*. 9, 5, 439 1954.
- BERNHEIM M., MOURIQUAND Cl. - Intérêt de l'étude des granulations du fer intracytoplasmique dans la série érythroblastique au cours des anémies diverses de l'enfance. *Arch. Fr. Ped.* 11, 9, 917. 1954.
- BERNHEIM M., JEUNE M. et MOURIQUAND Cl. - Les troubles du métabolisme du fer dans les thalassémies. *XVme Congrès Ped. Langue Franç.* Mai 1955. Marseille.
- BESANCON L.J. - LAMOTTE S., BAVRILLON, GRIVAUX M., BOIVIN P. - A propos de la thalassémie. *Semaine des Hôpitaux*. N° 23. 26/4/1961. p. 1388.
- BIANCO I. - L'emolysi nell'etio patogenesi dell'anemia microcitica costituzionali e del morbo di Cooley (Ricerche sull'emolysi mi microcitemia). *Policl.* 56, 3, 95, 1949.
- BOIVIN P., BOUSSER J., MALLARME J., ALIZON M. - Quelques aspects de la thalassémie hétérozygote à Paris. *Bull. et mémoires de la Société de Médecine des Hôpitaux de Paris*. 12. 1962.
- BOIVIN P., HUGON M.P., HARTIMAN L. - Fractionnement de l'Hb A2 par la microméthode de l'électrophorèse à travers gel d'amidon. *Rev. Franç. Etudes Chimiques et biologiques*.
- BOULARD Cl., COSSET Cl., DESTAING P., DUZER A., JONXIS J.H.P., MULLER C.J., PORTIER A. - Hb 1 trait in on algerian musulman family, presenting two abnormal components. *Blood*. 1961. 17 750.
- BOULARD Cl., PORTIER A., BABEAU P., MASSONAT J. - Troubles du développement et troubles endocriniens dans la thalassémie. *Congrès de Med. Int. de l'Union Med. Mediter.* (Palma de Majorque). 1-3 Mai 1953.
- BOUSSER J. et LAPLANCHE C. - Les critères usuels du diagnostic des thalassémies mineures et minimes. *Le Sang*. 25 - 4 1954, p. 453-460.
- BRAUNITZER G., HILSCHMANN N. - RUDLOFF V., LIEBOLD B., MULLER R. - The Haemoglobin particles. *Nature* 1961. 190 - 480.

- BRUMPT L., TRAVERSE P.M., COQUELET M.L. - Interaction entre Hb E et trait thalassémique au Cambodge. *C.R. Soc. Biol.* 1956 150, n° 1. P. 147.
- BRUMPT L.C. - L'anémie de Cooley. Thalassémie ou sinémie ? *Bull. Ac. Med.* 1955. 139, n° 20. p. 333-335.
- BRUMPT L., BRUMPT V., COQUELET M.L. et DE TRAVERSE P.M. - Détection de l'Hb E. Etudes des populations Cambodgiennes. *Revue Hémato.* n° 1. 1958.
- BRUMPT L., DE TRAVERSE P.M., et COQUELET M.L. - Détection des dystrophies globulaires des Hb anormales. *Ann. Biol. Clin.* 1957, n° 10 - 122, p. 567-583.
- BUSSI L. - Ulteriori contributo allo studio della genesi delle anomalie eritrocitiche nella sindrome di Rietti-Greppi-Micheli. II. *Polislinico.* 57. 3 Juin 1950. p. 164-172.
- BUSSI L. et FRANZINI P. - Contributo allo studio ematologico et anatomistologico dell'anemia microcitica costituzionale. *G. Clin. Med.* 32, 12, 1360, 1961.
- CABANNES R. et PORTIER A. - Observation familiale de thalassémie de l'indigène algérien. Soc. de Ped. d'Alger. *In Pédiatrie.* 8. 6, 1953, p. 745-750.
- CABANNES R. et PORTIER A. - Application de l'électrophorèse sur papier à l'étude des hémoglobines humaines. *In Algérie Médicale* 58, 7 juillet 1954 p. 549-555.
- CABANNES R. - Etude des types hémoglobiques rencontrés dans la population de la partie occidentale du continent africain. *Thèse (sciences).* Toulouse 1962. Première Thèse.
- CABANNES R. - Bases biochimiques modernes de la génétique des hémoglobines humains. *Thèse (sciences).* Toulouse 1962. Deuxième thèse.
- CABANNES R., MATHERON et PENCH Ph. - Hémoglobiniose C., thalassémie-maladie. *Algérie Médicale.* Vol. 64, n° 6, 1960.
- CAFFEY J. - The skeletal changes in the chromic hemolytic anemias. *Am. J. Roentgenology.* 37, 1937. p. 293.
- CAFFEY J. - Le squelette des adolescents et adultes dans l'anémie de Cooley. *Am. J. Roentgenology.* 64. 4 Avril 1951. p. 547-560.

- CAMINOT PETROS J. - Recherches sur l'anémie erythroblastique infantile des peuples de la Méditerranée orientale. *Annales de Médecine*. 43, 27, 1938.
- CAMINOTPETROS J. - Hematies falciformes et anémies méditerranéennes. *The Lancet* 262. 6710. 5 Avril 1952. p. 687-693.
- CAREDDU G. - Modificazioni costituzionale della R.G. e della bilirubinemia in zona di speciale frequenza della malattia di Cooley. *Arch. Ital. Pediatria e Puericultura*. 10 4 - 6 Déc. 1943. 280.
- CASSANO C. et BENEDETTI G. - Iperemolisi costituzionale e disepatismo. *Rassegna di Fisiopatologia. Cl. e Terap.* 1945. 41 p.
- CAVAZZINI E. et SERRA. - Contribution à l'étude de la microcytose vraie chez les porteurs sains et chez les malades d'anémie microcytaire constitutionnelle. *Il Policlinico* (Séz. Med.) 58. 1. Fev. 1951. 32-43.
- CAZAL P. - Essai sur la pathogénie des anémies méditerranéennes. Rôle fondamental de la plati-schizocytose. Leur place parmi les anémies hémolytiques constitutionnelles. *Le Sang*. 22 - 8 1951 p. 619-634.
- CAZAL P. - Erythrocytes et érythropathies. Masson. Paris. 1957.
- CAZAL P. - Conception actuelle des hémoglobinopathies héréditaires. *Pathologie et Biologie*. N° 7. 8 Avril 1963. vol. 11.
- CHAPTAL J., JEAN R., Mme ROBINET-DOSSA, NAVARRO M. et EMBERGER. - Hémoglobine A2. 1° Son intérêt au cours des thalassémies à propos de trois familles.
2° son augmentation transitoire au cours d'un état d'anémie hypochrome hypersidérémique du nourrisson. *La Presse Méd.* n° 51. 19/11/1960. p. 1961.
- CHERNOFF A.I., LIU J.C. - The amino-acid composition of hemoglobin. *Analytical technics. Blood*. 1961. 17 - 54.
- CHERNOFF A.I. - Hemoglobin E. A new hereditary abnormality of hemoglobin synthesis. *Vme Congrès Intern. Transf. Sang.* Paris Sept. 1954.
- CHINI V. - Etude clinique des syndromes hématologiques méditerranéens. *Le Sang*. 19 ; 1948, 348.

CHINI V. - Risultati della splenectomia in alcune emopatie della serie rossa. *Med. Internazionale*. 47 - 7 - 8 1939. P. 219 - 231

CHINI V. - Tentativi clinici di sistemazione nosologica dei cosiddetti itteri emolitici con resistenze globulari aumentate. *Gazz. Med. Ital.* 94-95, 9, 1946, 205.

CHINI V. - Méditerranéan hémopathic syndroms. *Blood*. 4, 1949. 989.

CHINI V., PEROSA L., PUTIGNANO T., BINI L. - I caratteri dell'emoglobina di tipo fetale del morbo di Cooley non risultano identici a quelli dell'emoglobina del feto. *Journées Biologiques italo-franco helvétiques*. Avril 1954.

CHOREMIS C., ZANNOS L., DENDAKI C. - Alkali resistant hemoglobins in thalassemia. *Vme Congrès Int. Transf. Sang.* 1954.

CHOREMIS K.B., KATTAMIS C.A., KANAVARIS C.G. - L'excrétion de l'uropépsine dans la thalassémie. *Semaine des Hôpitaux*, n° 31 32. 6/7/1962.

CHRISTIAENS L., CARLIER G., CRAMPON et GOUDEMANT. - Maladie de Cooley chez un enfant splénectomisé pour ictère hémolytique. *Arch. Fr. Ped.* 6. 7. 575- 1950.

CODOUNIS A. et MOSCHOUTIS N. - Les cas limites dans les différentes formes des anémies hémolytiques constitutionnelles. *Bull. Acad. Nat. Med.* Séance du 6 juillet 1954. N° 23. p. 354-356.

COLARIZI A. et BIDDAU P. - Anémia eritrosblastica spleno-megalica delle 'infanziai. Tipogr. Bianchi Ed. Pavie 1940. *Biblioteca haematologica*.

COOLEY Th. et LEE P. - A series of cases splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. *Ann. J. dis. Child.* 30, 447, 1925.

CORNIL A.M. - Contribution à l'étude de l'Hb alcalino résistante dans les Thalassémies. *Thèse*. Marseille 1954.

CROIZAT P. - Les mécanismes de l'hémolyse. Introduction à l'étude des anémies hémolytiques. *Revue du Praticien*. 1er janvier 1958. Tome VIII. n° 1.

CROSBY W.H. - Pathogénésis of spherocytes and leptocytes. *Blood*. 7, 2 février 1952. p. 261-274.

- DACIE J.V., MOLLISSON, RICHARDSON, SELWYN et SHAPIRO. - Atypical congenital hemolytic anemia quart. *J. Med.* 85, 1953. p. 79-98.
- DALANT J.P. - *Thèse* Alger 1958.
- DA MESHEK W. - Target cell's anemia. *Am. J. Med. Sc.* 200. 1940. 445.
- DA MESHEK W. - Familial mediterranéan target oval cell syndromes. *Am. J. Med. Sc.* 205. 1943. 643.
- DAMESHEK W. - Inhéritance patterns in méditerranéan anemia and sickle cell anemia. *Blood*. 4 11. 1949.
- DERRIEN V., LAURENT G., RANQUE J., et NORBERT M. - Sur une légère augmentation de la teneur en fraction alcalino-résistante de l'hémoglobine chez des sujets normaux soumis à des saignées répétées. *Vme Congrès Int. de Transf. Sang.* Paris. Sept. 1954.
- DERRIEN Y., LAURENT G., RAYNAUD J., ROCHE J. - Etude comparée des fractions alcalino-résistantes de l'hémoglobine des nouveaux-nés, des sicklanémiques et des thalassémiques. *Vme Congrès Int. Transf. Sang. Paris.* Sept. 1954.
- DE GRONCHY J. - Les hémoglobines anormales et les thalassémies. *La Médecine Infantile* n° 4. 35 - 43. 1959.
- DE GRONCHY J. avec la collaboration technique de Mme DEYSSON. Utilisation d'un système tampon discontinu au cours de l'électrophorèse de Hb à travers gel d'amidon. *Revue Française études cliniques et biologiques.* 1958. III. 877 - 880.
- DELON J., JOLY A., CARRIERE M. - Thalassémie marocaine. *XVme Congrès Ped. Lang. Franç.* Marseille. Mai 1955.
- DERVICHIAN D.G., FOURNET G., GUINIER A., PONDER E. - Structure submicroscopique des G.R. contenant des Hb anormales. *Revue d'Hématol.* 1952. n° 4. p. 567.
- DE TONI G., SANSONE G., TOLENTINO P.. - Clinique de la Thalassémie majeure. *XVme Congrès Ped. Lang. Franç. Marseille* Mai 1955.
- DE TRAVERSE P.M. et COQUELET L.M. - Les Hb anormales et leurs associations. *Revue du Praticien* VIII - I - 69-82. 1er janvier 1958.

DE TRAVERSE P.M. - Hémoglobine A2. *Pathol. et biol.* 7. n° 19-20
Octobre 1959. p. 2131 - 2133.

DIACONO H. et CASTAY M. - Différenciation sérologique des Hb.
La Semaine des Hôpitaux. Pathl. Biol. 1957. vol. 5 n° 13 p.
1549 - 1557.

DIACONO H. et CASTAY M. - Essai de différenciation sérologique
de l'Hb foetale et de l'Hb de l'anémie de Cooley par la méthode
de déviation du complément avec utilisation du sérum de coba-
ye anti-mouton. *Semaine des Hôpitaux.* n° 50, 28 Octobre 1959.
p. 2907.

DREYFUS J.C. - Les Hb anormales. *Revue Française des études cli-
niques biologiques.* 1947. 2 382.

ELLIS J.T., SMITH C.H. et SHULMAN. - Fibrosis and hemosiderosis
of the liver and pancreas in 9 patients with cooley's anemia.
Am. Jour. Path. 29, 1953. 578.

ENGLEBERT et WARSHAW L.J. - Anémie de Cooley compliquée d'hé-
patite chronique. *The Am. J. of Med.* 13. 4 Octobre 1952. 507
518.

FAWDRY A.L. - Erythroblastie anaemia of children in Cyprus. *Lancet*
1 - 171, 1944

FERRANINI L. - Emo ostéopatica di Cooley in adulto. *Minerva Médica*
33 - 30. 1942. p. 57-68.

FERRERO V., FORNARA P. et SCHIAVANI A. - Considerazioni sulla
splenectomia in alcune sindromi spleniche infantile. *B.M. Soc.
Piemontese di Chirurgia.* 17. 6, 15 Juin 1947.

PESSAS Ph. KARAKLIS A., GNAFAKIS M. - A further abnormality of
foetal hemoglobin. *Acta Haemato.* 1961. 25-62.

FORNARA P. - Le nostre conoscenze attuali sull'ittero-anemia con
micro polikilitosi ed aumento della resistenza globulare tipo
Rietti-Greppi-Micheli.

FORNARA P. et SCHIAVINI A. - Rapports entre les ictères hémolytiques
avec augmentation de la résistance globulaire et l'anémie de
Cooley. *Sang.* 21, 3, 200, 150.

FORNARA P. - Paludisme et Thalassémie. *Rapport XIIIème Congrès Ped.
Lang. Franç. Alger.* 116 - 1951.

FORNARA P. - La Thalassémie, maladie sociale en Italie. *Ann. Nestlé* 14 - 1953.

FORNARA P. - Considerazioni Storico geografiche sull'anemia di Cooley. *Gaz. Med. Ital.* 54-55. Janvier 1946.

FORNARA P. et GENESI M. - Rilievi anatomo-pathologico nelle thalassemia (major e minor). *Minerva Med.* 42 - 2. 1955.

FRENDENBERG, Margrit ESSER. - Deux cas de maladies de Cooley chez deux frères habitant la partie allemande de la Suisse. *Ann. Pédiat.* 158, 128. 1942.

FREZAL J., REY J., LAMY M. - Le contrôle génétique de l'hémo-globino-synthèse.

GADJOS A. - Les hémoglobines anormales au cours de certaines anémies. *Le Sang.* 24-2/1953. 185-201.

GATTO I. et VALENTINO L. - Thalassemia minima. *La Pediatria.* 61, 1, 1953.

GATTO I. - Genetica della thalassemia e della drepanocytosi. *III^{me} Congrès Inter. d'Igieno et Medicino Mediterranea.* 1951.

GIRAUD P., CAZAL P., LATOUR H. - A propos des syndromes neuro-hémolytiques. Etude d'une famille présentant la juxtaposition et la transmission alternante par filiation des syndromes spinocérébelleux et hémolytiques méditerranéens. *Bull. Mem. Soc. Hôp. Paris.* 66. 13. 600. 1950.

GIRAUD P., BERNARD R., BADETTI L. - Les anémies sévères du petit enfant. Bilan statistique. A propos de 100 observations. *Pédiatrie.* 9, 5, 433, 1955.

GIRAUD P., ORSINI A., MANGIPAN Th, BADETTI L. - Microdépanocytose chez un enfant de race blanche. *Arch. Fr. Ped.* 12, 2, 914. 1955.

GIRAUD P., ORSINI A., SOUCHET E. - La thalassémie. *La Med. Inf.* 1960, 67, 15.

GILLOT F., BIGORIE G., MEDIONI B. - Thalasso drépanocytose chez un jeune algérien. Etude génétique portant sur trois générations. *La Pr. Med.* n° 52 - 7 Nov. 1959. 67, p. 1955.

- GOUTTAS A., TSERVRENIS H., POUNGOURAS P. - L'hémoglobine alcalino résistante dans les anémies hémolytiques constitutionnelles. *Sang*, 3, 290, 1952.
- GREPPI E., DI GUGLIELMO R. - Résultats de la splénectomie de deux cas de thalassémie minor. *Sang*, 1955, 25, 242.
- HAAS M. - Difficultés du diagnostic formel des thalassémies chez l'enfant. *Thèse*, Paris 1957. Octobre. Pr. Med. n° 21. 15.3. 58.
- HOWELL J. et WHYATT J.P. - Développement of pigmentary cirrhosis in Cooley's anemia. *Arch. Path.* 55, 423, 1953.
- HUISMAN T.H.J., PUNT K., SCHAAD J.D.G. - Thalassemia minor associated with Hemoglobin B2 hetezygoty. *Blood*, 1961.
- INGRAM V.M., STRETTON A.D.W. - Human Hemoglobin A2 : chemistry genetics and evolution. *Nature* 1961, 190, 1079.
- JASO E., Ales REINLEIN J.M., URDA PILLETA J. - El primer caso espanol de anemia de Cooley. *Rev. Clin. Esp.* 4, 6, 425, 1942.
- KLEFSTAD F., SILLONVILLE, LA BEIGORE J., UNG-POLENG. - 6 cas d'association thalassémie-hémoglobinoïse E observés au Cambodge. *La Presse Med.* 21, 2, 1962, n° 9, p. 433.
- KONISBERG W., GUIDOTTI G., HILL R.J. - The Amino acid séquence of the alpha chain of human hemoglobine. *J. Biol. Chem.* 1961 236, PC 55.
- LAMY M., CABANNES J. - La maladie hémolytique héréditaire. *Rev. du Pat.* VIII. 1, p. 15-22. 1er janvier 1958.
- LABIE D., ROSA J., PAVIOT J.J. - Sur l'existence de différentes anomalies de l'Hb dans une population du sud de l'Inde.
- LABIE D., ROSA J., DREYFUS J.C., SCHAPIRA G. - Etude de l'hémoglobine A2 du sujet normal et au cours de différentes formes de thalassémie par l'électrophorèse à travers gel d'amidon. *Rev. Franç. Etudes Chimiques et Biologiques.* 1958, 3, 481.
- LEBON J. et MESSERSCHMITT J. - La polyglobulie constitutionnelle avec microcytose chez les indigènes algériens. *Le Sang*, 25, 5, 1954, p. 495, 499.
- LEHMAN H. - Distribution of abnormal hemoglobin. *Vme Congrès Inter. Transf. Sanguine.* Paris. Septembre 1954.

- LEONARDI G., CARACSSI, DETTORI et PINO. - Comparaison des valeurs hémostasiométriques et des résistances globulaires osmotiques dans divers syndromes hémolytiques, et recherches sur la fréquence d'altérations hématologiques particulières dans la population sarde. *Il Policlinico* (Sez. Med.) 55. 9/10/1948. p. 188-203.
- LIQUORI A.M. - Presence of foetal haemoglobin in Cooley's anemia. *Nature*. 167, 4, 249-950, 1951.
- MALAMOS B., FESSAS Ph. STAMATO YANNOPOULOS G. - Types of thalassemia trait carriers as revealed by a study of their incidence in Greece. *Brit. J. Haemat.* 1962. 8, 5
- MALAMOS B., GYFTAKI E., BINOPOULOS D., KESSE M. - Studies of hemoglobin synthesis and red cell survival in haemoglobinopathy H. *Acta Haemat.* 1962. 28 - 124.
- MALLARME J. - Les dystrophies érythrocytaires des anémies hémolytiques constitutionnelles. *Sang.* 21, 2, 89, 1950.
- MARMONT A., BIANCHI V. - L'anemia mediterranea. Prospettive patogenetiche ed nosologiche.
- MARMONT A., BIANCHI V. - La frammentazione globulare nel midollo della anemia tipo. R.G.M. *Progr. Med.* 3, 20, 606, 1947.
- MARTIN BOYER C. - La ponction biopsie du foie dans la maladie de Cooley. *Thèse*. Paris Février 1961. 122.
- MICHELLI F. - Splenomegalia emolitica. *Atti XXXV Congr. Soc. Ital. Med. Intern. Genova*. 1929.
- MOMIGLIANO LEVI G. - Le anemie emolitiche costituzionale ereditare. *Ed. Minerva Medica*. Torino 1937.
- MINNICH V., SUPA NAKORN, CHONG CHAREONSUK. - Mediterranean anaemia. 32 case in Thailand. *Blood*, 9, 1, 1954. 1. 23.
- MOURIQUAND Cl. Les hémoglobinoses génotypiques. *R.A.L.E.-C. M.L.*, T. 36, n° 7, Septembre 1960.
- MURATORE F. et CIRCELLA G. - Le granulazioni basofile del sangue midollare e periferico nelle eritropatie ellitiche poikilocitiche con iperesistenza globulare. *arch. Sc. Med.* 73, 86, 6 Déc. 1948.

MOULINE ABDSIAM. - A propos du 1er cas de thalassémie chez l'enfant musulman marocain. *Thèse*, Paris 1956.

MYERSON et Coll. - Persistance héréditaire de l'Hb F sans thalassémie. *Sem. Hôp. Ann. Ped.* n° 25. 5, 2 mai 1962, p. 1538.

NEEL J.V. et VALENTINE W.N. - The frequency of thalassemia. *Am. J. Med. Sc.* 568, 1945.

OLIVA G. et MARINELLI L. - Contributo casistico e Milievi clinico patogenitici in tema di eritropatia ellipto poikilocitica tipo R. G.M. - *La Riforma Medica* 64, 18, 6 mai 1950, p. 496 - 505.

OLMER J. et MURATORE R. - Les anémies génotypiques. *Revue du Praticien* 983, 1953.

ORSINI A., BADETTI L. - Nosologie étiologie et pathogénie des thalassémies. *Rapport au XVme Congrès de Pédiatrie de langue Française*. Marseille. Mai 1955.

PARK S. Gérald et Louis K. DIAMOND. - Une nouvelle hémoglobino-pathie héréditaire (le Trait Lepore) et ses relations avec le trait thalassémique. *Blood*, Sept. 1958.

PATRASSI G., TAGLIONI V. - L'ittero emolitico costituzionale ellitopoichilocitico. *Acta medica Patavina*. -

PEROSA L., PUTIGNANO T., FIORE-DONATI. - Ulteriori osservazioni sulla resistenza emoglobinica del Morbo di Cooley e forme affini. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sp.* 25, 1949, 1204.

PONTONI L. - Emopatie familiare. *50me Congrès Soc. Ital. Med. Inter.* Roma 1949.

PORTIER A., CABANNES R., MASSONAT J., ZEVACO P. - Les syndromes hématologiques méditerranéens. *Ann. Med.* 52, 6. 608. 1951.

PORTIER A. - La thalassémie, son intérêt, son importance en pathologie nord-africaine. *Constantine Med.* n° 3. 1er mars 1952.

PORTIER A., CABANNES R., MASSONAT J. - Remarques sur les critères du diagnostic de la thalassémie mineure. *Vme Congrès Intern. Transf. Sang.* Paris Septembre 1954.

PORTIER A., CABANNES R., MASSONAT J., DUVAL J. - Etude sur l'hémoglobino-se C chez l'indigène musulman algérien. *Rapport Vme Congrès Intern. Transf. Sang.* France. 1954.

- PORTIER A., MASSONAT J., ZEVACO P. - Enquête sur la thalassémie en Afrique du Nord.
- PORTIER A., CABANNES R., MASSONAT J. - Les critères du diagnostic des formes mineures de la thalassémie. *Rapport Vme Congr. Intern. Transf. Sang.* 1954.
- PORTIER A., CABANNES R., MASSONAT J., DUZER A. - Cirrhoses et thalassémie. *Rev. Intern. d'Hépatol.* 1957, 7, n° 1, p. 15-31.
- PORTIER A., MASSONAT J. - Epilepsie et syndromes hématologiques méditerranéens. *Pres. Med.* 60 - 19. 395, 1952.
- PORTIER A., NATTER S., GARRE H., MASSONAT J. - Thalassémies et syndromes neuro-hémolytiques.
- PORTIER A., MUSSINI-MONTPPELLIER, CABANNES R., MASSONAT J. - Les manifestations hépatiques de la thalassémie. *Algérie Med.* 58, 2, 177, 1954.
- PORTIER A., MASSONAT J., GARRET, Mlle NATTER S. - Nouvelle contribution à l'étude des syndromes neuro-hémolytiques. *Sem. Hôp. Paris.* 30, 26, 22 Avril 1954. P; 1632.
- PORTIER A., DE TRAVERSE P., DUZER A., DESTAING F., POROT J.F. - L'hémoglobine C - thalassémie à propos d'une observation familiale caractéristique. *Pr. Med.* n° 51 - 4 nov. 60. p. 1760.
- POUYA Y. - Un cas de maladie de Cooley en Iran. *Revue Hématol.* 3 - 283 - 1953.
- PHAN DINH TUAN et HO THI SANG. - Anémies méditerranéennes chez les Asiatiques. *Congrès Pédiatrie Lang. Franç.* Marseille Mai 1955.
- PROUTY M. - Familial erythroblastic anemia in an american Indian infant. *Am. J. Dis. Child.* 79, 1, 99, 1950.
- QUATTRIN N. - Gli itteri emolitici costituzionale atipici. *Monographie.* Edizioni Minerva Medica. S.A. Torino. 1949.
- REVOL L. - Diagnostic d'une anémie hémolytique. *Les Cahiers Médicaux Lyonnais.* T. 40. n° 2. 30 Janvier 1964.
- RICH A. - Studies of the hemoglobin of Cooley's anemia and Cooley's trait. *Proc. Nat. Acad. Sc.* 38, 1952, 187.

- RIETTI F. - Les ictères hémolytiques avec augmentation de la résistance globulaire. *Annales de Médecine*. 41, 5, Mai 1937, 405 416.
- RIETTI F. - Ictères hémolytiques à type macrocytaire, avec augmentation de la résistance globulaire. *Le Sang*. 21, 3, 1950, 195. 200.
- ROCHE J., DERRIEN Y. - Problèmes généraux posés par la pathologie des hémoglobines humaines. *Rapport Vme Congrès Intern. Transf. Sang.* 1954.
- ROCHE J., DERRIEN Y., DIACONO G., ROQUES M. - Sur les Hb des thalassémiques : thalassémies mineures et anémies méditerranéennes. *Rev. Hemat.* 8, 3, 282, 1953.
- ROCHE J. et DERRIEN Y. - Les Hb humaines et les modifications pathologiques de leurs caractères. *Sang*. 24, 2, 97, 1953.
- ROCHE J., MALLARME J., PARILAUNAI S. et DE LAVERGNE G.H. - A propos d'un cas de maladie de Cooley chez un adulte. Discussion sur la classification actuelle de la thalassémie. *Sang* 1955 - 25, 607.
- ROCHE L., VIGNON, G., LEJEUNE, TOLOT, MOURIQUAND, Mlle BAROIN, GOINEAUCT, SAUBRIEN. - Thalassémie et saturnisme *La Pr. Med.* 30 juillet 1960. n° 37, p. 1404.
- ROMER M.A., DORKEN H. - La thalassémie chez les Perses. *Mediz. Klink (Munich)* 48, 20, 15 Mai 1953 p. 703-704.
- SANSONE G. et MATTEIS F. - Hémosidérose hépatique dans la thalassémie majeure. *XV Congrès Ped. Langue Française*. Marseille. Mai 1955.
- SARACOGHI K. - Cooley anamie in Türkes. *Wien-Kliem.* 92 - 212 - 1943.
- SARROUY Ch., PORTIER A. - Syndromes neuro-hémolytiques. *Acad. Nat. de Méd.* - Séance du 5 juillet 1949.
- SARROUY Ch., PORTIER A. - Discussions pathogéniques à propos des syndromes neuro-hémolytiques. *B.M. Soc. Med. Hôp. Paris*. Séance du 14 octobre 1949.
- SARROUY Ch. et PORTIER A. - Les syndromes neuro-hémolytiques. *Sem. Hôp. Paris*. n° 15 - 26 Février 1950. p. 649 - 653.

- SARROUY Ch. et PORTIER A. - Les syndromes neuro-hémolytiques.
Le Sang. 21, 9, 1950. p. 769-782.
- SARROUY Ch. et PORTIER A. - Les syndromes neuro-hémolytiques.
XIII^{ème} Congrès Fr. Ped. Langue Fr. Alger. 8-10 Mai 1951.
(communications) p. 123-127.
- SARROUY Ch. et CABANNES R. - Anémie de Cooley (observation familiale). *Soc. de Pédiatrie d'Alger.* Séance de Décembre 1950.
- SARROUY Ch., CABANNES R., MASSONAT J., ZEVACO P. - La thalassémie chez l'enfant indigène algérien. *Soc. de Pédiatrie d'Alger.* Séance du 27 Juillet 1951.
- SARROUY Ch., CABANNES R., MASSONAT J., ZEVACO P. - La thalassémie de l'enfant indigène musulman algérien. *Arch. Fr. Pédiat.* 9, 2, 140- 1952.
- SARROUY Ch. et CABANNES R. - Les aspects familiaux de la thalassémie chez l'enfant indigène nord-africain. *Communication au 1^{er} Congrès Nat. de Transf. Sang. Fr. Alger* Avril 1953, p. 355 361.
- SARROUY Ch., CABANNES R., SENDRA, ZEVACO P. - Thalassémie et syndrome neuro-hémolytique. *B.M. Soc. Med. Hôp. Paris.* (séance du 9 Mai 1952) n° 22-23. p. 825-830.
- SARROUY Ch., PORTIER A., CABANNES R., MASSONAT J. - les formes mineures de la thalassémie. *Rapport au XV^{ème} Congrès des Pédiatres de langue française.* Marseille. 23-25 Mai 1955. p. 185-272.
- SARROUY Ch., PORTIER A., CABANNES R., FERRAND B. et Mlle CLAUSSE J. - Thalassémie avec ictère et fibrose hépatique. *Soc. Fr. de Pédiat.* (filiale d'Alger). Séance du 21 Mai 1956.
- SCHAPIRA G., DREYFUS J.C. - Groupes N terminaux de l'hémoglobine de la maladie de Cooley. *V^{me} Congrès Intern. Transf. Sang* Paris Septembre 1954.
- SCHAPIRA G. - Les hémoglobines anormales. *Journ. Ped. Clin. med. enf.* 35 - 1954.
- SCHAPIRA G., DREYFUS J.C. et KRUH. - Physiopathologie de l'hémoglobine et du globule rouge étudiée à l'aide du Fer radioactif. *Sang.* 24, 2 - 142. 1963.

- SCHIAVINI A. et BUSSI L. - Contributo alla conoscenza del quadro midollare nella sindrome Rietti-Greppi-Micheli. *Haematologica*. 30-4-1947.
- SCHROEDER W.A., JONES R.T., SHELTON J.R., SHELTON J.B., CORMICK J., MAC CALLA K. - A partial sequence of the amino acid residues in the alpha chain of human hemoglobin F. *Proc. Nat. Acad. U.S.A.* 1961. 47 - 811.
- SCOTT. - Cooley's anaemia in chinese child. *Chin. Med. J.* 65, 77, 84. 1947.
- SILVER K.H. - Mediterranean anemia in children of non mediterranean ancestry. *Am. J. of Diseases of Children*. 80, 5 nov. 1950. p. 766-778.
- SILVESTRONI E. et BIANCO I. - Sulla frequenza della microcite mia in varie città e regioni d'Italia. *Il Policlinico* (Sez. Patrica) 56-30, Juillet 1949. P. 906-909.
- SILVESTRONI E. et BIANCO I. - Microcytemia constitutionnal microcytic anemia and Cooley's anemia. *Am. J. of Human Genetics*. 1.1 - Sept. 1949. p. 83-93.
- SILVESTRONI E. - Emopathie familiare a substrato microcitemico e falcemico. *Il Policlinico* (Sez. Patrica). 57-26. 26 Juin 1950. p. 841-854.
- SILVESTRONI E. et BIANCO I. - Contributions personnelles aux acquisitions modernes sur quelques hémopathies et anomalies hématologiques constitutionnelles. *Sciantia Medica Italica*. 2, 2, 1951, p. 283-326.
- SILVESTRONI E. et BIANCO I. - Uno problema medico-sociale : la microcitemia e il morbo di Cooley. *Ann. Sanita Publica*. 14 - 1439. 1953.
- SILVESTRONI E. - Limiti e caratteristiche delle anemia microcitica costituzionale. *Minerva Medica*. 1, 3, 330, 1948.
- SILVESTRONI E., BIANCO I. - Nuove ricerche sulla trasmissione ereditaria della microcytemia. *Polycl.* 54 - 50 1359. 1947.
- SILVESTRONI E., BIANCO I., SINISCALCO M. - La genetica della microcitemia : sintesi della precedente ricerche e nuovi contributi. *Minerva Medica* 44, 35, 2 mai 1953.

SILVESTRONI E. et BIANCO I. - Nuove ricerche sulla frequenza della microcitemia e delle malattie a substrato microcitemico e falcemico in Sicilia. *Rev. Ped. Siciliana*, 8, 6, Nov-Dec 1953.

SILVESTRONI E. et BIANCO I. - La maladie microdrépanocytaire. *Vme Congrès Intern. Transf. Sang.* Paris Septembre 1954.

SINGER K. - Effects of the interaction of the genes for abnormal hemoglobins and for other red cells abnormalities. *Vme Congrès Intern. Transf. Sang.* Paris Sept. 1954.

SHEILA T., CALLENDER-BARBARA J., MALLETT et LEHMAN H. - Thalassémie en Grande-Bretagne.

SLATEN E.F. - Familial erythroblastic anemia. Report of possible cases in filipino brothers. *Hawai' M.J.* 7 - 143. 1948.

SMITH Ch. - Mediterranean (Cooley's) anemia in a fourth of 19 years observed since Early child. *Wood J. Ped.* 20, 370, 1942.

SMITH Ch., ERLANDSON M.E., STERN G., HILGARTNER M.W. - Infection post splenectomique dans une anémie de Cooley. Examen du problème dans ce cas et d'autres désordres sanguins, avec une analyse prophylactique. *New England Journal of Medicine*. Boston. 266 - 15 (12 Avril 1962) p. 737-790.

SMYLIA, KOSTITCH, JOKSITCH. - Anémie de Cooley en Yougoslavie. *XVme Congrès de Ped. Langue Française*. Marseille Mai 1955.

SNELLING S.E. et BROWN A. - Case of Hemolytic jaundice with bone changes. *J. ped.* 8 330 - 1936.

SPIROPOULOS N., MAROUDAS J.D., et CALPAKTOGLON P. - Anémie méditerranéenne (erythroblastique) ou thalassémie ou anémie de Cooley, et anémie à cellules falciformes. *Sang.* 1955. 25 610.

SUKUMARAN P.K., SANGHVI L.D., NAZRETH H.A. - Thalassémie Rapport de deux familles. *Acta hematologica*. Bâle. 23-5. Mai 1960. p. 259-322.

THIELE H. - Syndrome de Thalassemia minor avec hypersplénie. Leucothrombopénie. *Helvetica Medica Acta* (Bâle). 20, 1, Mars 1953 48-58.

THOMPSON J.R., MITCHENER J.W., HUSMAN T.H.J. - Studies in the fetal hemoglobin in the persistent high H.B.F. anomaly. *Blood* 1961, 18-3, 267.

- THOMPSON J.R., LEHMANN H. - Association de niveau élevé d'Hb F et Hb A, S et C au Ghana. *British Medical Journal London*. 5291 (2 juin 1962). 1947. 1568. *Sem. Hop.* 8 octobre 1962. n° 55, p. 3180.
- TOSCANO. - Il quadro clinico della malattia di Rietti-Greppi-Micheli. *Gazz. Med. Ital.* 96-4 - 1947. 83.
- TSACHALOS M.P. - Goutte secondaire à la thalassémie. *Ligue Franc. contre le rhumatisme* 11 Mai 1960. *Pr. Med.* n° 43. 1er Octobre 1960.
- TULLE A.M., KOCH B. - *The journal of Pediatrics*. T; 59 n° 3, Mars 1960. p. 331-342.
- UNDRITZ E. - Les malformations héréditaires des éléments figurés du sang. *Le Sang*. XXV. 4, p. 296-324. 1954.
- VALENTINE W.N. et NEEL J.V. - Hematologic and genetic study of the transmission of thalassemia. *Arch. of Int. Med.* 74 - 1944 185.
- VALENTINE W.N. et NEEL J.V. - The artificial production and significance of target cells with special reference to their occurrence in thalassemia. *Am. J. Med. Sc.* 209, 1945, 741.
- VAUCEL M. - Affections dues à des hémoglobines anormales et thalassémiques. *Médecine Tropic.* Ac. 5885. II.
- VERGER P., BENTEGAET et MORIN. - Un cas de thalassémie mineure observé dans la population charentaise. *Arch. Fr. Ped.* 1958 15 - 1284.
- VECCHIO F. - Contributo allo studio della genetica della anemia di Cooley. *Pedatria*. 55, 10-12, 1947, 529.
- VECCHIO F. et TROPEANO. - Su una particolare sindrome anemico emolitica con ellittocitosi macrocitica in un lattante. *Pedatria* 55, 4-5, 1947, 240.
- VECCHIO F. - Hemoglobine foetale et hémoglobine anormale des anémies méditerranéennes. *Rapport Vme Congrès Intern. Transf. Sang.* 1954.
- WEIPPI von G., KAHLICH-KOENNER D.M. - Sporadisches Doppel A2 Hämoglobin (A2) *Blat.* 1961, 7 - 303.

- WHITE J.C., BEAVEN G.H. - Detection estimation of abnormal human haemoglobins. *Vme Congrès Intern. Transf. Sang.* Paris Sept. 1954.
- WHIPPLE G.H. et BRADFORD W.L. - Racial or familial anemia of children. *Am. J. Dis. Child.* 44-4, 336. 1932.
- ZEVACO P. - Contribution à l'étude de la thalassémie chez l'indigène musulman nord-africain. *Thèse Med.* Alger 1952.
- ZUELZER W. - Anémies hémolytiques. Aspects diagnostiques et mécanisme. *The Jour. of Pediatrics* (Saint-Louis 41, 4 oct. 1952 479-492).
- ZUELZER W., KAPLAN E. - Thalassemia hemoglobin C disease. A new syndrome presumably due to the combination of the gene of thalassemia and hemoglobin C. *Blood*, 9 11 1954 1047. 1054.
- ZUELZER W., ROBINSON A.R., BOOKER R.C. - Reciprocal relationship of hemoglobin A2 and F, in beta chain thalassemias, a key to the genetic control of hemoglobin F. *Blood*. 1961. 71, 393.
- ZUZIN C., DETONI E. - L'âge squelettique de la thalassémie majeure. *XVme Congrès des Ped. de Langue Franç.* Marseille Mai 1955.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	9
CHAPITRE I	
Etude symptomatologique des thalassémies	11
CHAPITRE II	
Etude statistique de trois stigmates thalassémiques : Hémoglobine alcalino résistante Hémoglobine A 2, Résistance globulaire..	19
CHAPITRE III	
Les splénomégalies nord-africaines	29
CHAPITRE IV	
Observations des thalassémies-maladies.	33
CONCLUSIONS	51
BIBLIOGRAPHIE	55

